

UNIVERSITÉ PARIS VAL-DE-MARNE
FACULTÉ DE MÉDECINE DE CRÉTEIL

ANNÉE

N°

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE
DOCTEUR EN MÉDECINE
Discipline : Médecine Générale

Présentée et soutenue publiquement le
à CRÉTEIL (PARIS XII)

Par Lili Nsiami YAUDI
Née le 5 juin 1972 à Kinshasa (Congo)

TITRE : Analyse comparative de deux groupes de patients non-déments, l'un défini comme 'vieillessement normal' et l'autre comme 'pathologie de type Alzheimer infra-clinique'.

DIRECTEUR DE THÈSE :
M. Jean-Philippe DAVID

Signature du
Directeur de thèse

LE CONSERVATEUR DE LA
BIBLIOTHÈQUE UNIVERSITAIRE

Cachet de la bibliothèque
universitaire

Je tiens à remercier :

Le Docteur Jean-Philippe David

Mon père

Frank et Nathalie

Le Docteur Florence Pasquiers

Le Docteur Patrick Lebrin

Le Docteur Dominique Cottin

TABLE DES MATIÈRES

<u>INTRODUCTION</u>	6
<u>REVUE DE LA LITTÉRATURE</u>	9
<u>ASPECTS CLINIQUES DU <i>MILD COGNITIVE IMPAIRMENT</i></u>	10
1. Aspects cliniques du <i>Mild Cognitive Impairment</i>	11
2. Limites du concept.....	14
<u>ASPECTS PATHOLOGIQUES DE LA MALADIE D'ALZHEIMER ET DU VIEILLISSEMENT NORMAL</u>	15
1. La dégénérescence neurofibrillaire.....	16
2. Les plaques séniles.....	17
3. Relation entre la dégénérescence neurofibrillaire et les plaques séniles	20
4. Atteinte des systèmes de neurotransmission	20
5. Cofacteurs.....	21
<u>SUJETS ET MÉTHODES</u>	23
1. Description de la population étudiée	24
2. Données cliniques.....	25
3. Données biochimiques	26
4. Données anatomo-pathologiques.....	27
5. Données génétiques	27
6. Analyse des données	27
7. Analyse statistique	28
<u>Tableau 1</u> : Données concernant les 37 cas étudiés.....	29
<u>Tableau 2</u> : Détail des items du <i>Mini Mental State Examination</i>	31

RÉSULTATS..... 33**RELATIONS ENTRE FONCTIONS COGNITIVES ET PROCESSUS****DÉGÉNÉRATIF 34**

1. Analyse et comparaison des groupes ‘vieillessement normal’ et ‘pathologie de type Alzheimer infra-clinique’ 35
2. Analyse et comparaison des patients non-déments (CDR = 0) et des patients ayant une démence incertaine (CDR = 0,5) 37
3. Analyse des fonctions cognitives au moyen du *Mini Mental State Examination* de Folstein 39
4. Effets de l’âge sur les fonctions cognitives et le processus dégénératif 40

CONSÉQUENCE DE LA PROGRESSION DE LA DÉGÉNÉRESCENCE**NEUROFIBRILLAIRE DANS LE CORTEX..... 41**

1. Analyse des fonctions cognitives en fonction des stades d’envahissement par la dégénérescence neurofibrillaire..... 42
2. Corrélation entre les plaques séniles et les stades d’envahissement par la dégénérescence neurofibrillaire..... 42
3. Conséquence de l’extension de la dégénérescence neurofibrillaire au cortex temporal sur les fonctions cognitives 42

FACTEURS GÉNÉTIQUES 43

- Génotypes de l’apolipoprotéine E des patients 44

DISCUSSION 45**CONCLUSION..... 51****BIBLIOGRAPHIE 54**

INTRODUCTION

Principale cause de démence, la maladie d'Alzheimer est une maladie neurodégénérative évolutive. Elle commence le plus souvent par des troubles mnésiques, suivis par des troubles d'autres fonctions cognitives, tels que le langage, les praxies, la pensée abstraite, avec un retentissement sur les activités de la vie quotidienne, avant d'observer, au stade ultime, une atteinte des fonctions motrices. Extrêmement rare chez les sujets jeunes et d'âge moyen, la fréquence de cette maladie augmente avec l'âge et sa prévalence sera de plus en plus importante avec le vieillissement de la population.

Le vieillissement cérébral se traduit souvent par un déclin cognitif, en particulier par des troubles mnésiques, objectivés par des tests psychométriques. Les plaintes mnésiques rapportées par beaucoup de patients peuvent se rencontrer au cours du vieillissement cérébral normal, mais aussi, au cours d'une démence débutante. L'existence d'un état transitionnel entre le vieillissement normal et la démence est bien établie, et suscite l'intérêt de nombreux auteurs depuis plusieurs années.

Le concept de *Mild Cognitive Impairment* (MCI) (23), pour lequel il n'existe pas de traduction en français, a été introduit pour définir cet état cognitif transitionnel entre le vieillissement normal et la démence, chez des patients non-déments mais qui présentent des troubles mnésiques.

Plusieurs études ont évoqué un risque accru de maladie d'Alzheimer chez les patients ayant un MCI, avec une estimation de 10 à 15% de patients développant une démence en un an (22) et de 20% à 70 % des patients après un suivi de deux ans selon certaines études (9,33).

Les patients présentant un MCI constituent un groupe hétérogène, incluant par exemple, des changements physiologiques dus à l'âge, des désordres fonctionnels d'une dépression ou induits par un traitement médicamenteux, un processus dégénératif cérébral ou une maladie d'Alzheimer (8).

Les troubles cognitifs observés chez une personne âgée sont-ils les signes précoces d'une démence, en particulier d'une maladie d'Alzheimer, ou des oublis bénins qui n'évolueront pas vers une démence ?

Le but de ce travail est de décrire les signes cliniques, anatomo-pathologiques et biochimiques présents chez les patients ayant un MCI, en nous intéressant plus particulièrement à la description des stades infra-cliniques de la maladie d'Alzheimer que nous confrontons à des patients âgés exempts de toute lésion de type Alzheimer.

Nous nous sommes posés les questions suivantes :

- existe-t-il une relation entre les fonctions cognitives et l'existence, la quantité et la distribution topographique des deux principales lésions anatomo-pathologiques (la dégénérescence neurofibrillaire et les plaques séniles) ?
- existe-t-il une corrélation entre les deux principales lésions anatomo-pathologiques observées ?
- existe-t-il des éléments cliniques, anatomo-pathologiques et génétiques qui permettent de différencier le groupe de patients à un stade infra-clinique de la maladie d'Alzheimer du groupe de patients dépourvus de lésion de type Alzheimer ?

REVUE DE LA LITTÉRATURE

ASPECTS CLINIQUES DU *MILD COGNITIVE IMPAIRMENT*

1. Aspects cliniques du *Mild Cognitive Impairment* (MCI)

1.1. Déclin cognitif lié à l'âge

Les auteurs s'accordent à dire que le déclin cognitif lié à l'âge est une diminution de performance de la mémoire épisodique. Il se manifeste après l'âge de 70 ans et prédomine dans l'apprentissage et la récupération précoce (*early retrieval*), tandis que la mémorisation est moins affectée, voire pas du tout (5).

Le déclin cognitif est lent, et les différences significatives entre un vieillissement normal et une maladie d'Alzheimer ne sont généralement pas observées avant une période de 2 ou 3 ans (5).

Les sujets ayant un niveau d'éducation scolaire plus élevé seraient plus résistants aux changements dans la mémoire secondaire et le langage, tandis que l'éducation n'aurait aucune influence sur l'attention et les capacités visuo-spatiales (5).

1.2. Critères diagnostiques du MCI

En règle générale, la mémoire est la première fonction cognitive altérée chez les patients ayant un MCI, comme dans la maladie d'Alzheimer.

Les critères diagnostiques du MCI associent l'existence de plaintes de perte de mémoire signalées par le patient ou un proche, des scores anormaux au *Global Deterioration Scale* (GDS = 2 ou 3) et au *Clinical Dementia Rating* (CDR = 0,5), un score d'au moins 24 au *Mini Mental State Examination* (MMS) ou 123 au *Mattis Dementia Rating Scale* (DRS), et une performance aux épreuves de mémoire inférieure aux normes observées pour l'âge de 1,5 écart-type (5).

Pour Petersen et collaborateurs, dans le MCI, seule la mémoire est affectée, les fonctions intellectuelles étant préservées. Le MCI se différencie de la maladie d'Alzheimer par une altération limitée aux capacités mnésiques (5).

Ils incluent, dans le groupe MCI, les patients exprimant des plaintes cognitives concernant la mémoire et pour qui les résultats des tests cognitifs tels que le MMS et le *Short Test of Mental Status* sont normaux pour l'âge.

Ces patients ne remplissent pas les critères de démence selon le DSM-IV, tant qu'une seule fonction cognitive, en l'occurrence la mémoire, n'affecte pas de manière significative les activités de la vie quotidienne. Chaque patient obtient un score de 0,5 au CDR (*Clinical Dementia Rating Scale*).

Petersen et collaborateurs ont montré que le groupe MCI a des performances similaires au groupe contrôle sur le MMS et les tests explorant les fonctions cognitives, tel que le DRS (*Dementia Rating Scale*), mais qu'il est plus proche des patients atteints de maladie d'Alzheimer sur les tests de mémoire, par exemple, sur l'*Auditory Verbal Learning Test* et au rappel différé (22).

1.3. Signes prédictifs d'un déclin cognitif chez les patients MCI

1.3.1. Signes prédictifs de démence

Pour certains auteurs, les patients qui évoluent vers une démence sont, de manière significative, plus âgés (33).

Pour Wolf et collaborateurs, les tests qui explorent la mémoire de manière générale sont les plus sensibles pour évaluer un déclin cognitif (33).

Chez les patients ayant un MCI, la sévérité du déficit de la mémoire épisodique, en particulier la mémoire verbale, est plus importante chez les sujets déclinant que chez les sujets qui restent stables.

D'autres fonctions cognitives, comme le langage et plus précisément la fluence verbale ou la dénomination, semblent être plus sévèrement altérées en cas de MCI évoluant vers une démence, comparé aux sujets stables.

De même, une altération de l'attention et des fonctions exécutives semblent être un signe précoce et sensible d'un déclin cognitif, et ce, également chez les sujets ayant des fonctions cognitives intactes (5).

Dans leur étude, Wolf et collaborateurs démontrent que les sujets ayant un MCI et ayant évolué vers une démence présentaient une altération de la mémoire - à long et à court terme - et de l'orientation (33).

Pour certains auteurs, l'altération du rappel différé serait le meilleur signe prédictif de démence chez les patients âgés non-déments (29,31).

1.3.2. Signes pré-cliniques de la maladie d'Alzheimer

Plusieurs études ont clairement établi que les tests neuropsychologiques étaient sensibles pour détecter les dysfonctions cognitives du stade précoce de la maladie d'Alzheimer.

Pour certains auteurs, le déficit mnésique, en particulier la mémoire épisodique, semble être le signe le plus précoce et le plus sensible de la maladie d'Alzheimer (1, 5).

Mais la mise en évidence d'une altération de la mémoire épisodique verbale serait insuffisante pour distinguer un MCI d'une maladie d'Alzheimer ou d'un déclin lié à l'âge, dans la mesure où cette fonction semble être altérée dans tous les groupes. Des déficits dans d'autres fonctions telles que le langage, l'attention et les fonctions exécutives seraient plus distinctifs mais apparaissent probablement à un stade plus avancé (5).

La phase infra-clinique de la maladie d'Alzheimer et le vieillissement normal ont en commun des déficits cognitifs apparaissant en premier lieu dans la mémoire épisodique.

Les déficits observés peuvent durer plusieurs années et apparaître entre cinq et dix ans avant que le diagnostic clinique de démence soit établi.

Au stade précoce, la maladie d'Alzheimer est caractérisée par de nombreuses altérations touchant plusieurs domaines cognitifs, tels que la mémoire épisodique, les habiletés verbales, la fonction visuo-spatiale, l'attention et les fonctions exécutives. Cependant, certaines capacités sont épargnées, telles que la mémoire procédurale, la performance sensitive ou motrice, ainsi que les activités de la vie quotidienne.

L'évolution du stade infra-clinique à la maladie d'Alzheimer très modérée semble concerner une proportion importante de personnes ayant un MCI, mais tous les sujets ayant une altération cognitive modérée ne développeront pas la maladie d'Alzheimer (2).

D'après une étude de Flicker et collaborateurs, seuls certains tests de rappel verbal, de rappel visuo-spatial et de langage sont utiles pour prévoir un déclin cognitif chez les sujets ayant un MCI (9).

2. Limites du concept

Pour Dawe et collaborateurs, l'existence d'une grande variabilité dans la littérature est due aux critères cliniques et aux mesures neuropsychologiques utilisés qui seraient différents (22).

Ritchie (27) évoque :

- une estimation du risque biaisée par les tests utilisés, qui sont des instruments de diagnostic de la maladie d'Alzheimer.

- le problème de la non spécificité des tests neuro-psychométriques, les difficultés rencontrées aux tests de mémoire pouvant être attribuables à d'autres difficultés cognitives, en particulier, l'attention, l'exécution et des troubles de compréhension,

- l'absence de critères diagnostiques standardisés,

et soulève deux questions :

- 1) le syndrome du *MCI* doit-il être limité à un déficit mnésique isolé et
- 2) le *MCI* est-il un prodrome de la maladie d'Alzheimer ou s'agit-il d'un groupe clinique hétérogène étant à haut risque de développer une démence, quelle qu'en soit la cause ?

ASPECTS PATHOLOGIQUES DE LA MALADIE D'ALZHEIMER ET
DU VIEILLISSEMENT NORMAL

Du point de vue morphologique, les lésions observées au cours de la maladie d'Alzheimer sont qualitativement identiques à celles observées dans le vieillissement normal.

Deux lésions caractérisent la maladie d'Alzheimer : la dégénérescence neurofibrillaire et les plaques séniles.

1. La dégénérescence neurofibrillaire (DNF)

Aspects histologiques

La dégénérescence neurofibrillaire est un phénomène lié à l'âge. Elle est caractérisée par l'accumulation intra neuronale de paires de filaments organisés en hélice ou PHF (*Paired Helical Filaments*). Le principal constituant de ces filaments hélicoïdaux est la protéine Tau, protéine du cytosquelette associée aux microtubules (4). Dans la maladie d'Alzheimer, la protéine Tau est anormalement phosphorylée.

Cette dégénérescence se retrouve dans les régions hippocampiques et para hippocampique, et plus particulièrement dans le cortex entorhinal.

Bierer et collaborateurs (3) ont étudié la relation entre la sévérité de la démence et la progression des lésions dans les différentes aires du cortex en comparant la quantité d'enchevêtrements neurofibrillaires de 70 patients ayant une maladie d'Alzheimer clinique confirmée par la neuropathologie.

La quantité la plus importante de dégénérescence neurofibrillaire était localisée dans l'hippocampe, en particulier dans le cortex entorhinal. Par contre, elle était diminuée dans les structures du néocortex, et était très faible dans le cortex visuel primaire.

Dans le néocortex, la dégénérescence neurofibrillaire était essentiellement concentrée dans le cortex temporal supérieur.

Leurs résultats ont montré qu'il existait une corrélation entre la dégénérescence neurofibrillaire et le score CDR dans les cortex temporal supérieur, frontal et pariétal inférieur. C'est dans le cortex temporal supérieur que la corrélation entre la quantité de dégénérescence neurofibrillaire et la sévérité de la démence était la plus forte.

Price et collaborateurs (25) ont étudié la distribution de la dégénérescence neurofibrillaire dans les cortex de 62 patients non-déments, âgés de 51 à 88 ans.

Ils ont retrouvé de la dégénérescence neurofibrillaire dans tous les cerveaux étudiés, et ont noté que la quantité moyenne de la DNF augmentait de manière exponentielle avec l'âge chez les patients non-déments.

Leurs résultats montrent que la distribution de la DNF est similaire chez les patients jeunes et les patients plus âgés, la DNF étant plus importante dans les cortex entorhinal et transentorhinal et le noyau olfactif antérieur.

Par ailleurs, les patients de moins de 75 ans se différencient des patients de 75 ans ou plus par les aires affectées par la DNF. Tandis que l'on retrouvait peu de DNF dans la région A1 de l'hippocampe et dans le cortex péri-amygdalien chez les patients de moins de 75 ans, ces deux aires étaient les plus affectées dans les cerveaux des patients de 75 ans et plus.

D'autres auteurs ont également montré que la quantité de dégénérescence neurofibrillaire était plus importante dans l'hippocampe (cortex entorhinal et région CA1) (28, 32).

2. Les plaques séniles

2.1. Aspects histologiques

La plaque sénile est une lésion extracellulaire, sphérique, dont le noyau est constitué d'un dépôt de substance amyloïde. Le principal constituant de la substance amyloïde est un peptide de 40 à 42 acides aminés appelé protéine Bêta-amyloïde, dérivant du métabolisme 'anormal' de l'APP (*Amyloid Precursor Protein*) dont le gène est situé sur le chromosome 21.

Dans la maladie d'Alzheimer, on trouve les dépôts de la protéine Bêta-amyloïde dans les lobes frontaux, temporaux, occipitaux et pariétaux, les lobes temporaux et occipitaux semblant être les plus touchés; ils sont plus rares dans les régions hippocampiques et para hippocampiques.

Price et Morris (25) ont quantifié les plaques amyloïdes dans les cerveaux de 62 patients non-déments et déments.

Ils ont observé que les plaques séniles étaient présentes chez une faible proportion de patients non-déments et étaient absentes de certains cerveaux jusqu'à l'âge de 88 ans.

Lorsqu'il y avait des plaques, il s'agissait de plaques neuritiques, et elles étaient localisées dans les structures limbiques, principalement dans les cortex entorhinal et transentorhinal.

La quantité des plaques séniles chez les patients ayant un score CDR de 0, donc non-déments, était inférieure à celle des patients ayant un score CDR de 0,5, pour qui le diagnostic de démence était incertain.

Les résultats d'une étude menée par Bierer et collaborateurs (3), sur des patients ayant une maladie d'Alzheimer, ont montré que les plaques séniles étaient plus nombreuses dans les régions du néocortex, contrairement à la région hippocampique où elles étaient peu nombreuses. Par ailleurs, il existait peu de différence des quantités de plaques séniles entre les différentes aires du néocortex.

Contrairement à ce qui était observé pour la dégénérescence neurofibrillaire, la quantité de plaque sénile n'était pas corrélée à la sévérité de la démence.

2.2. Aspects biochimiques

Näslund et collaborateurs (21) ont analysé le lien entre le peptide A β et la détérioration des fonctions cognitives. Les quantités du peptide A β ont été évaluées dans différentes régions du cerveau d'une cohorte de sujets classés d'après leurs scores CDR. Les protéines étudiées étaient celles comportant 40 et 42 acides aminés. Ils nomment ces protéines A β 1-42 et A β 1-40.

Ils ont noté que les quantités du peptide A β 1-42 étaient plus élevées que celles du peptide A β 1-40 chez les sujets non-déments, et restaient plus élevées durant la progression de la maladie.

Ils notent également que les quantités des deux peptides sont plus élevées dans la phase précoce de la maladie, et dans le cortex frontal, cette élévation apparaît même en l'absence d'une pathologie neurofibrillaire.

Leur étude montre, dans toutes les régions corticales, excepté dans le cortex visuel primaire, une corrélation entre la quantité du peptide A β et le score CDR, donc une corrélation à la démence, ainsi qu'une augmentation des quantités des deux peptides avec l'aggravation de la démence.

Mufson et collaborateurs (20) ont mené une étude sur 20 sujets sans troubles cognitifs, 12 ayant un MCI et 12 ayant la maladie d'Alzheimer.

L'étude a montré qu'il existait une différence des quantités de protéine Bêta-amyloïde dans le cortex entorhinal, entre les différents groupes, avec une tendance à l'augmentation entre le groupe sans trouble cognitif, celui des patients ayant un MCI et celui des patients ayant une maladie d'Alzheimer, l'augmentation se faisant de manière linéaire.

La quantité du peptide A β des patients ayant un MCI était intermédiaire à celle retrouvée chez les patients sans troubles cognitifs, et à celle des patients ayant une maladie d'Alzheimer.

Mais seuls les patients ayant une maladie d'Alzheimer avaient une quantité de protéine Bêta-amyloïde significativement plus importante que les patients sans troubles cognitifs.

2.3. Relation entre protéine Bêta-amyloïde et fonctions supérieures

Dans l'étude de Mufson et collaborateurs (20), la corrélation entre la quantité de protéine Bêta-amyloïde et le MMS était statistiquement non significative, bien qu'il exista un lien entre l'augmentation de la quantité de protéine bêta-amyloïde et une diminution du MMS, donc une altération des fonctions supérieures.

Leurs résultats étaient en accord avec ce qui avait été observé dans d'autres études, démontrant l'absence ou la faible corrélation entre la quantité de protéine bêta-amyloïde dans différentes régions du cortex, et la durée de la démence ou le statut cognitif des sujets âgés sains ou atteints d'une maladie d'Alzheimer.

Cependant, la densité des plaques séniles dans le cortex entorhinal augmentait avec les premiers signes de démence, suggérant que la forme fibrillaire de l'amyloïde, qui est

associée aux plaques séniles, jouerait un rôle majeur dans la cascade d'événements du déclin cognitif précoce.

3. Relation entre la dégénérescence neurofibrillaire et les plaques séniles

Dans une étude portant sur 62 patients non-déments, Price et Morris (25) ont noté que l'apparition de la dégénérescence neurofibrillaire n'était pas liée à celle des plaques, à la fois dans l'espace et dans le temps.

Parmi les patients sans plaques ni dépôts amyloïdes, il existait une augmentation de la quantité de dégénérescence neurofibrillaire du groupe de patients de moins de 75 ans par rapport à celui des patients de 75 ans ou plus, principalement dans les structures limbiques et dans le lobe temporal.

La dégénérescence neurofibrillaire était un peu plus importante chez les patients ayant des dépôts amyloïdes diffus que chez les patients sans plaques ni dépôts amyloïdes, et elle l'était encore plus chez les patients ayant des plaques séniles.

Selon leur étude, la formation de la dégénérescence neurofibrillaire et des plaques séniles sont deux événements indépendants, même si le dépôt des plaques séniles semble accélérer la formation de la dégénérescence neurofibrillaire.

4. Atteinte des systèmes de neurotransmission

La maladie d'Alzheimer s'accompagne d'un déficit de plusieurs systèmes de neurotransmission, le déficit le mieux décrit étant celui du système cholinergique.

On attribue la détérioration cognitive à une réduction de la transmission cholinergique.

Afin de déterminer le nombre total de neurones cholinergiques dans le noyau basal de Meynert, Gilmor et collaborateurs (11) ont quantifié, par immunocytochimie, l'acétylcholine transférase (ChAT) et le transporteur de l'acétylcholine (VAcHT) dans

le cerveau antérieur de sujets sans déclin cognitif, ayant un MCI ou une maladie d'Alzheimer à un stade précoce.

L'étude a montré que l'acétylcholine transférase et le transporteur de l'acétylcholine étaient d'excellents marqueurs des neurones cholinergiques.

La diminution des neurones cholinergiques observée chez les patients ayant un MCI ou une maladie d'Alzheimer comparée aux patients sans déclin cognitif, n'était pas significative.

Le nombre de neurones était corrélé, de manière significative, au score MMS, mais ne l'était pas à la possession de l'allèle e4 de l'apolipoprotéine E.

5. Cofacteurs

L'apolipoprotéine E

L'apolipoprotéine E est une protéine dont le gène est localisé sur le chromosome 19, synthétisée par les cellules gliales. On la retrouve au sein des plaques séniles, avec la protéine Bêta-amyloïde. Elle favorise la myélinisation et le dépôt de la protéine Bêta-amyloïde.

L'allèle e4 de l'apolipoprotéine E est plus fréquent chez les personnes développant une forme sporadique ou tardive de la maladie d'Alzheimer (13).

Le risque relatif calculé peut atteindre 18 chez les personnes ayant deux allèles e4 de l'apolipoprotéine E, comparé à celui des personnes non porteuses et est de 2 à 4 chez ceux n'ayant qu'un allèle (13).

La maladie d'Alzheimer peut se développer en l'absence de l'allèle e4 de l'apolipoprotéine E, et plusieurs personnes porteuses de l'allèle e4 l'apolipoprotéine E ne développeront pas la maladie (13).

Gottfries et collaborateurs ont étudié la présence de l'apolipoprotéine E chez les patients ayant un déficit cognitif.

Un allèle e4 du gène de l'apolipoprotéine E était retrouvé chez 34% des sujets ayant uniquement un déficit subjectif, chez 52% des personnes ayant un MCI, chez 77% des patients ayant une maladie d'Alzheimer d'apparition tardive et chez 46% des patients

ayant une démence vasculaire. Ceci doit être comparé à la prévalence de l'allèle e4 de l'apolipoprotéine E, qui est de 11% dans une population de sujets 'sains' (13).

Selon Petersen et collaborateurs, l'allèle e4 de l'apolipoprotéine E serait un bon test prédictif du devenir des patients ayant un déficit mnésique.

Chez les sujets ayant un *MCI*, les résultats ont montré un risque plus élevé de développer une maladie d'Alzheimer chez les porteurs de l'allèle e4, l'apolipoprotéine E étant le meilleur prédicteur de conversion vers la maladie d'Alzheimer.

Cependant, il faut noter que la corrélation entre le statut allélique en apolipoprotéine E et le devenir clinique n'est pas parfaite.

Certains patients possédant l'allèle e4 sont restés stables, tandis que d'autres ne le possédant pas ont développé une démence (24).

Plusieurs études ont démontré une corrélation entre l'âge d'apparition de la maladie et le nombre de copies de l'allèle e4 de l'apolipoprotéine E.

Une étude menée par Petersen indique que les individus homozygotes pour l'allèle e4 de l'apolipoprotéine E avaient un âge plus précoce lors de l'apparition de la maladie d'Alzheimer, ceux ayant une seule copie étaient légèrement plus âgés, et les sujets dépourvus de l'allèle e4 l'apolipoprotéine E avaient un âge d'apparition de la maladie encore plus tardif (24).

Ce qui ressort de plusieurs études est que l'apolipoprotéine E est à considérer comme un facteur de risque et non comme un test diagnostique de la maladie d'Alzheimer. L'allèle e4 de l'apolipoprotéine E confère à la fois un risque élevé de développer la maladie d'Alzheimer et abaisse l'âge moyen d'apparition, tandis que l'allèle e2 aurait un effet protecteur, ainsi que le génotype e2/e3 selon Petersen (24).

SUJETS ET MÉTHODES

1. Description de la population étudiée

Nous avons travaillé à partir de la base de données publiées par Delacourte en 1999 (7).

Delacourte et son équipe (7) ont quantifié la dégénérescence neurofibrillaire dans les cerveaux de 130 patients. Ils les ont ensuite classés en différents stades, selon les aires atteintes par la dégénérescence neurofibrillaire.

Ils ont montré que la progression de la dégénérescence neurofibrillaire dans la maladie d'Alzheimer se fait de manière hiérarchique et suit un ordre topographique ; le cortex entorhinal est la première structure à être touchée, suivie par l'hippocampe, le lobe temporal et les aires associatives.

Ils aboutissent ainsi à la description de 10 stades qui sont les suivants :

Stades	Progression de la dégénérescence neurofibrillaire
1	Cortex transentorhinal
2	Cortex entorhinal
3	Région A 1 de l'hippocampe
4	Cortex temporal antérieur
5	Cortex temporal inférieur
6	Cortex temporal moyen
7	Aires associatives polymodales
8	Aires associatives unimodales
9	Cortex primaire
10	Totalité du cortex

A partir de ces 130 cas, nous nous sommes intéressés au groupe MCI ainsi qu'aux patients non-déments, c'est-à-dire, aux patients ayant un score CDR de 0,5 et de 0.

Nous définissons comme ' pathologie de type Alzheimer infra-clinique' les patients ayant des plaques neuritiques, et comme ' vieillissement normal', les patients dépourvus de plaques neuritiques et de dépôts de protéine A β insoluble.

Nous excluons les patients ayant une pathologie autre que la maladie d'Alzheimer (vasculaire ou autre pathologie dégénérative), ainsi que les patients sans plaques neuritiques, mais ayant des dépôts de protéine A β insoluble. En effet, la présence de

protéine A β insoluble témoigne d'un métabolisme anormal de la protéine APP (*Amyloid Precursor Protein*), mais n'est pas suffisante pour poser le diagnostic de maladie d'Alzheimer.

Nous étudions ainsi 37 patients, classés dans les stades 1 à 6 de Delacourte, pour lesquels nous disposons de renseignements cliniques, biochimiques, anatomopathologiques et génétiques.

2. Données cliniques

2.1. Évaluation de la gravité de la démence au moyen de l'échelle CDR de Hughes (15)

Cette échelle permet, lors d'un entretien avec le patient et l'entourage, d'évaluer 6 axes. Chacun de ces axes est coté séparément de 0 à 3 :

- axe 1 : la mémoire,
- axe 2 : l'orientation,
- axe 3 : le jugement,
- axe 4 : le comportement social,
- axe 5 : le comportement à la maison,
- axe 6 : les soins personnels.

La mémoire est l'axe principal et les autres axes sont des axes secondaires.

Les scores vont de 0 à 3 et correspondent aux diagnostics suivants :

CDR 0 : absence de démence,

CDR 0,5 : démence incertaine,

CDR 1 : démence légère,

CDR 2 : démence modérée,

CDR 3 : démence grave.

2.2. Le Mini Mental State Examination de Folstein (MMS) (10)

Le *Mini Mental State Examination* de Folstein est un instrument clinique permettant d'évaluer les fonctions cognitives des patients, d'en détecter la détérioration et d'en suivre l'évolution.

Présentation du MMS

Le MMS est composé de 30 questions explorant la mémoire, le calcul mental, le langage et les praxies. Le patient est invité à répondre à une série de questions, pour lesquelles il reçoit 1 point pour chaque réponse exacte. Le score maximum pouvant être obtenu est de 30.

Nous utilisons, dans notre étude, le MMS sur 30, ainsi que les sous-groupes explorant l'orientation et le rappel différé, ces deux fonctions étant les premières à être touchées lors d'un déclin cognitif.

Le MMS n'a pu être administré à tous les patients. Chez les patients atteints d'une cécité, nous ne tenons pas compte du MMS global, mais retenons les scores obtenus au rappel différé et à l'orientation.

3. Données biochimiques

La quantification des protéines Tau anormalement phosphorylées, marqueurs de la dégénérescence neurofibrillaire, se fait selon une échelle qui va de 0 à 10. La valeur 0 correspond à l'absence de détection de la protéine Tau anormalement phosphorylée et la valeur 10 est celle obtenue pour une région cérébrale d'un patient Alzheimer très touchée par la dégénérescence neurofibrillaire, et qui sert de contrôle positif.

4. Données anatomo-pathologiques

4.1 La dégénérescence neurofibrillaire

La dégénérescence neurofibrillaire est exprimée en nombre d'enchevêtrements neurofibrillaires par mm². Les valeurs indiquées sont celles obtenues dans l'hippocampe.

4.2 Les plaques séniles

La quantité des plaques séniles, exprimée en nombre de plaques par mm², correspond à la moyenne des valeurs mesurées dans les 14 aires cérébrales étudiées dans la série.

5. Données génétiques

Nous disposons, pour chaque patient, du génotype de l'Apolipoprotéine E.

6. Analyse des données

Nous comparons les groupes 'vieillessement normal' et 'pathologie de type Alzheimer infra clinique' afin de mettre en évidence des éléments cliniques (scores CDR et MMS, au rappel et l'orientation), anatomo-pathologiques et génétiques qui permettent de différencier les deux groupes. Nous comparons également, dans l'ensemble de la population et au sein de chaque groupe, les sujets 'sains' et les sujets qui présentent une altération d'une ou plusieurs fonctions cognitives afin de rechercher une séquence d'apparition de signes cliniques corrélée à certaines lésions.

Nous analysons, par ailleurs, chacun des deux groupes individuellement, en fonction de l'altération des fonctions cognitives et du processus dégénératif, ainsi qu'en fonction des stades d'envahissement par la dégénérescence neurofibrillaire.

7. Analyse statistique

Le test U de Mann et Whitney a été utilisé pour la comparaison des variables quantitatives, tels que l'âge, les scores obtenus au MMS, au rappel différé et à l'orientation, ainsi que la quantité de dégénérescence neurofibrillaire. Pour la comparaison des variables qualitatives, telle que le nombre de patients ayant un score CDR de 0,5 dans un groupe défini, nous avons utilisé le test Khi 2 corrigé de Yates. La probabilité exacte de Fisher a été utilisée pour évaluer le nombre de patients du groupe 'vieillessement normal' ayant une atteinte du rappel différé et de l'orientation.

Données concernant les 37 cas étudiés

	age	Région hippocampique			Cortex temporal			DNF /mm ² Hip.	P.S /mm ² Cx	MMS /30	Rappel différé /3	Orien- tation /10	CDR /3	ApoE
		Protéine Tau-PHF /10			Protéine Tau-PHF /10									
		A35	Ent	CA1	A38	A20	A21							
S 1-1	83	0,1	0	0	0	0	0	2	0,75	22/24	2	9	0	E3/E4
S 1-2	71	0,3	0	0	0	0	0	1	0	28	3	10	0	E2/E3
S 1-3	78	0,3	0	0	0	0	0	6	0	30	3	10	0	E2/E3
S 2-1	88	0,1	0,02	0	0	0	0	0,5	0	ND			0,5	E3/E3
S 2-2	95	0,1	0,03	0	0	0	0	4	1	23/28	3	7	0	E3/E3
S 2-3	72	0,6	0,3	0	0	0	0	2	0	ND			0	E3/E3
S 2-4	89	ND	2,5	0	0	0	0	2	2	30	3	10	0	E2/E3
S 3-1	85	0,1	0,75	0,25	0	0	0	1	1	28/28	3	10	0	E3/E3
S 3-3	77	ND	0,3	0,5	0	0	0	1	0,2	30	3	10	0	E3/E4
S 3-8	84	1,2	1,2	1,1	0	0	0	1	1	28	3	9	0	E3/E4
S 3-11	86	1,4	1,9	2	0	0	0	1	1	23	1	6	0,5	E3/E3
S 3-12	95	ND	1,25	2,5	0	0	0	3	0	24	3	6	0	E3/E3
S 3-14	92	ND	3,5	3	0	0	0	25	3	27	2	10	0	E3/E4
S 3-15	91	ND	5,3	2,1	0	0	0	2	0	24/27	2	9	0	E3/E3
S 3-17	85	ND	5	9	0	0	0	6	4	27	1	10	0,5	E3/E4
S 4-2	98	1,1	0,1	0,6	0,1	0	0	5	1,5	22/25	3	7	0	E3/E3
S 4-3	77	0,25	1	0,9	0,25	0	0	4	4	25	2	9	0,5	E3/E3
S 4-4	90	1,4	0,3	0,6	0,1	0	0	3	0	ND			0,5	E3/E3
S 4-6	93	0,4	0,3	0,4	0,5	0	0	7	0,1	26	2	8	0	E3/E3
S 4-7	95	1,6	0,7	0,6	0,2	0	0	5	0	ND			0	E2/E3
S 4-8	90	1,8	1	0,6	0,1	0	0	4	0,05	24	3	10	0,5	E3/E3
S 4-9	81	3,7	1,8	0,1	0,01	0	0	14	1	20/23	2	8	0	E3/E4
S 5-1	88	0,2	3	1	0,1	0,05	0	4	0	ND			0,5	E3/E3
S 5-2	98	ND	1,5	0,5	0,8	0,2	0	5	6	ND			0	E3/E3
S 5-3	82	0,1	0,5	0,5	0,5	0,75	0	2	0,5	28	3	10	0	E3/E3
S 5-4	90	1	1,5	1,25	0,1	0,2	0	11	3	23	3	6	0,5	E3/E4
S 5-6	96	1,5	1,75	1,75	1,5	1,25	0	8	0,5	28	2	10	0,5	E2/E3
S 5-8	83	0,5	3,5	1	1,5	1,75	0	16	6	30	3	10	0	E3/E3
S 5-9	93	0,5	5	2,75	0,25	0,25	0	10	0	20	0	3	0,5	E3/E3
S 5-12	88	ND	7,5	11	4	3	0	25	4	17	0	5	0,5	E3/E4
S 6-1	93	0,7	0,6	0,6	0,5	0,1	0,1	8	2	27	2	9	0,5	E3/E4
S 6-2	92	0,1	1,9	1,3	0,1	0,01	1	4	4	ND			0,5	E2/E3
S 6-7	88	3,25	2,5	2,75	0,25	0,25	0,1	4	0,25	28	1	10	0	E3/E3
S 6-8	85	ND	2	2,25	1,75	1	0,1	20	2	ND			0,5	E3/E3
S 6-9	86	9	3	2	1,5	0,5	0,05	4	8	20	1	7	0,5	E3/E4
S 6-10	92	10	5	2	3,25	2,25	0,15	20	1	22	2	5	0,5	E2/E3
S 6-11	71	10	10	1,25	1	1	1,8	7	7,25	ND			0	E3/E3

- Chaque ligne horizontale correspond à un patient. Le premier chiffre représente le stade dans lequel il est classé, selon les aires cérébrales atteintes par la dégénérescence neurofibrillaire.

- En gris : les patients du groupe 'pathologie de type Alzheimer infra-clinique'.

- Les patients appartenant à des stades différents sont séparés par un trait gras, et les patients ayant une atteinte isolée de la région hippocampique sont séparés des patients ayant une atteinte de la région hippocampique et du cortex temporal par un trait plus épais.

- Les valeurs de la protéine Tau-PHF (protéine Tau pathologique) sont indiquées pour chaque aire étudiée : A35 : cortex transentorhinal ; Ent : cortex entorhinal ; CA1 : région A1 de l'hippocampe ; A38 : cortex temporal antérieur ; A20 : cortex temporal inférieur ; A21 : cortex temporal moyen.

Les valeurs de la protéine Tau vont de 0 à 10, la valeur 10 étant celle obtenue pour une région cérébrale d'un patient Alzheimer, très touchée par la DNF et qui sert de contrôle positif.

- DNF : (dégénérescence neurofibrillaire) : nombre d'enchevêtrements neurofibrillaires par mm² dans l'hippocampe.

- P.S. (plaques séniles) : quantité moyenne de plaques séniles par mm² dans le cerveau.

- Rappel différé : score obtenu sur 3. Les scores en italiques sont ceux des patients ayant une altération du rappel différé.

- Orientation : score obtenu sur 10. Les scores en italiques sont ceux des patients ayant des troubles de l'orientation.

- CDR : échelle CDR de Hughes (*Clinical Dementia Rating*).

- ApoE : Génotype de l'Apolipoprotéine E

- ND : Valeurs non déterminées

Détail des items du *Mini Mental State Examination*

	Age	MMS	Orientation	Apprent.	Calcul mental	Rappel différé	Langage	Praxie Constr.	Observations
			/10	/3	/5	/3	/8	/1	
S1.1	83	22 /24	9	3	5	2	3/3	nf	Cécité, surdité
S1.2	71	28 /30	10	3	3	3	8	1	
S1.3	78	30 /30	10	3	5	3	8	1	
S2.2	95	23 /28	7	3	4	3	6 /7	nf	cécité
S2.4	89	30 /30	10	3	5	3	8	1	
S3.1	85	28 /28	10	3	5	3	7/7	nf	tétraparésie
S3.3	77	30 /30	10	3	5	3	8	1	
S3.8	84	28 /30	9	3	5	3	7	1	
S3.11	86	23 /30	6	3	4	1	8	1	
S3.12	95	24 /30	6	3	4	3	8	1	
S3.14	92	27 /30	10	3	4	2	8	0	
S3.15	91	24 /27	9	3	4	2	6 /6	nf	cécité
S3.17	85	27 /30	10	3	4	1	8	1	
S4.2	98	22 /25	7	3	5	3	4 /4	nf	cécité
S4.3	77	25 /30	9	3	3	2	8	0	
S4.6	93	26 /30	8	3	4	2	8	1	
S4.8	90	24 /30	10	3	1	3	7	0	
S4.9	81	20 /23	8	3	1	2	6 /6	nf	Parkinson
S5.3	82	28 /30	10	3	5	3	7	0	
S5.4	90	23 /30	6	3	2	3	8	1	
S5.6	96	28 /30	10	3	5	2	7	1	
S5.8	83	30 /30	10	3	5	3	8	1	
S5.9	93	20 /30	3	3	5	0	8	1	
S5.12	88	17 /30	5	3	2	0	8	0	
S6.1	93	27 /30	9	3	5	2	8	0	
S6.7	88	28 /30	10	3	5	1	8	1	
S6.9	86	20 /30	7	3	2	1	7	0	
S6.10	92	22 /30	5	3	3	2	8	1	

- En gris: les patients du groupe ‘ pathologie de type Alzheimer infra clinique’
- Apprent. : apprentissage des 3 mots
- Praxie constr. : praxie constructive
- nf : dessin non fait

RÉSULTATS

RELATIONS ENTRE FONCTIONS COGNITIVES ET PROCESSUS
DÉGÉNÉRATIF

1. Analyse et comparaison des groupes 'vieillessement normal' et 'pathologie de type Alzheimer infra-clinique'.

1.1 Comparaison des patients des groupes 'vieillessement normal' et 'pathologie de type Alzheimer infra-clinique'

On ne note pas de différence entre les patients du groupe 'vieillessement normal' et ceux du groupe 'pathologie de type Alzheimer infra-clinique' pour l'âge, les scores MMS, le rappel différé et l'orientation, la quantité de dégénérescence neurofibrillaire, ainsi que pour le ratio CDR 0,5/ CDR 0.

1.2 Analyse des patients des groupes 'vieillessement normal' et 'pathologie de type Alzheimer infra-clinique' au moyen de l'échelle CDR de Hughes

1.2.1 Au sein du groupe 'pathologie de type Alzheimer infra-clinique' (Tableau 1A)

Les patients ayant un score CDR de 0,5 ne sont pas différents des patients ayant un score CDR de 0 sur l'âge, le MMS, l'orientation, ainsi que sur le nombre de plaques séniles et la quantité de dégénérescence neurofibrillaire.

Mais on note que les patients ayant un score CDR de 0,5 commettent plus d'erreurs au rappel différé ($p < 0,04$).

1.2.2 Au sein du groupe 'vieillessement normal' (Tableau 1B)

On note que les patients ayant un score CDR de 0,5 ont tous plus de 85 ans. Il n'existe pas de différence entre les patients non-déments (CDR = 0) et les patients ayant un diagnostic incertain de démence (CDR = 0,5) sur le plan clinique et sur la quantité de dégénérescence neurofibrillaire.

Pathologie de type Alzheimer infra-clinique						
Cas	Age (années)	MMS (/ 30)	Orientation	Rappel différé	DNF (/ mm ²)	CDR
S 1-1	83	22/ 24	9	2	2	0
S 2-2	95	23/ 28	7	3	4	0
S 2-4	89	30	10	3	2	0
S 3-1	85	28 /28	10	3	1	0
S 3-3	77	30	10	3	1	0
S 3-8	84	28	9	3	1	0
S 3-11	86	23	6	1	1	0,5
S 3-14	92	27	10	2	25	0
S 3-17	85	27	10	1	6	0,5
S 4-2	98	22/ 25	7	3	5	0
S 4-3	77	25	9	2	4	0,5
S 4-6	93	26	8	2	7	0
S 4-8	90	24	10	3	4	0,5
S 4-9	81	20/ 23	8	2	14	0
S 5-2	98	ND			5	0
S 5-3	82	28	10	3	2	0
S 5-4	90	23	6	3	11	0,5
S 5-6	96	28	10	2	8	0,5
S 5-8	83	30	10	3	16	0
S 5-12	88	17	5	0	25	0,5
S 6-1	93	27	9	2	8	0,5
S 6-2	92	ND			4	0,5
S 6-7	88	28	10	1	4	0
S 6-8	85	ND			20	0,5
S 6-9	86	20	7	1	4	0,5
S 6-10	92	22	5	2	20	0,5
S 6-11	71	ND			7	0
Moyenne	87,4 ± 6,46	25,47 ± 3,5	8,48 ± 1,71	2,17 ± 0,87	7,81 ± 7,19	
CDR 0,5						44,44 %

Tableau 1A : Patients du groupe ‘pathologie de type Alzheimer infra-clinique’

Viellissement normal						
Cas	Age (années)	MMS (/ 30)	Orientation (/ 10)	Rappel différé (/ 3)	DNF (/ mm ²)	CDR
S 1-2	71	28	10	3	1	0
S 1-3	78	30	10	3	6	0
S 2-1	88	ND	ND	ND	0,5	0,5
S 2-3	72	ND	ND	ND	2	0
S 3-12	95	24	6	3	3	0
S 3-15	91	ND	9	2	2	0
S 4-4	90	ND	ND	ND	3	0,5
S 4-7	95	ND	ND	ND	5	0
S 5-1	88	ND	ND	ND	4	0,5
S 5-9	93	20	3	0	10	0,5
Moyenne	86,1 ± 8,63	25,5 ± 3,84	7,6 ± 2,73	2,2 ± 1,16	3,65 ± 2,66	
CDR 0,5						40 %

Tableau 1B : Patients du groupe ‘vieillissement normal’

2. Analyse et comparaison des patients non-déments (CDR = 0) et des patients ayant une démence incertaine (CDR = 0,5)

2.1 Dans l'ensemble de la population

Les patients ayant un score CDR de 0,5 ont de moins bons scores au MMS ($p < 0,03$) et au rappel différé ($p < 0,01$) que les patients ayant un score CDR de 0, mais on ne note pas de différence sur l'âge, l'orientation et la quantité de dégénérescence neurofibrillaire.

2.2 Au sein du sous-groupe des patients non-déments (CDR = 0) (Tableau 2A)

Les patients des groupes ‘vieillissement normal’ et ‘pathologie de type Alzheimer infra-clinique’ obtiennent les mêmes scores au MMS, à l'orientation et au rappel différé, et ont la même quantité de dégénérescence neurofibrillaire.

2.3 Au sein du sous-groupe des patients ayant une démence incertaine (CDR = 0,5) (Tableau 2B)

On ne note pas de différences entre les patients du groupe ‘vieillissement normal’ et ceux du groupe ‘pathologie de type Alzheimer infra-clinique’ sur le MMS, l'orientation, le rappel différé et la quantité de dégénérescence neurofibrillaire.

CDR = 0					
Cas	Age (années)	MMS (/ 30)	Orientation (/ 10)	Rappel différé (/ 3)	DNF (/ mm ²)
S 1-1	83	22/ 24	9	2	2
S 1-2	71	28	10	3	1
S 1-3	78	30	10	3	6
S 2-2	95	23/ 28	7	3	4
S 2-3	72	ND	ND	ND	2
S 2-4	89	30	10	3	2
S 3-1	85	28 /28	10	3	1
S 3-3	77	30	10	3	1
S 3-8	84	28	9	3	1
S 3-12	95	24	6	3	3
S 3-14	92	27	10	2	25
S 3-15	91	ND	9	2	2
S 4-2	98	22/ 25	7	3	5
S 4-6	93	26	8	2	7
S 4-7	95	ND	ND	ND	5
S 4-9	81	20/ 23	8	2	14
S 5-2	98	ND			5
S 5-3	82	28	10	3	2
S 5-8	83	30	10	3	16
S 6-7	88	28	10	1	4
S 6-11	71	ND			7
Moyenne	85,7 ± 8,47	28,09 ± 1,83	9 ± 1,28	2,59 ± 0,6	5,47 ± 5,86

Tableau 2A: Patients ayant un score CDR de 0.

(en gris : les patients du groupe ‘pathologie de type Alzheimer infra-clinique’)

CDR = 0,5					
Cas	Age (années)	MMS (/ 30)	Orientation (/ 10)	Rappel différé (/ 3)	DNF (/ mm ²)
S 2-1	88	ND	ND	ND	0,5
S 3-11	86	23	6	1	1
S 3-17	85	27	10	1	6
S 4-3	77	25	9	2	4
S 4-4	90	ND	ND	ND	3
S 4-8	90	24	10	3	4
S 5-1	88	ND	ND	ND	4
S 5-4	90	23	6	3	11
S 5-6	96	28	10	2	8
S 5-9	93	20	3	0	10
S 5-12	88	17	5	0	25
S 6-1	93	27	9	2	8
S 6-2	92	ND			4
S 6-8	85	ND			20
S 6-9	86	20	7	1	4
S 6-10	92	22	5	2	20
Moyenne	88,7 ± 4,31	23,27 ± 3,25	7,27 ± 2,34	1,54 ± 0,98	8,28 ± 7,08

Tableau 2B : Patients ayant un score CDR de 0,5.
(en gris: les patients du groupe ‘pathologie de type Alzheimer infra-clinique’)

3. Analyse des fonctions cognitives au moyen du Mini Mental State Examination de Folstein (MMS)

3.1 Analyse du rappel différé

La proportion des patients commettant des erreurs de rappel différé est la même dans les groupes ‘vieillessement normal’ et ‘pathologie de type Alzheimer’. Les erreurs de rappel différé apparaissent au stade 3, lorsque la dégénérescence neurofibrillaire atteint la région A1 de l’hippocampe, à l’exception du patient S1-1 qui commet une erreur au rappel différé et chez qui la dégénérescence neurofibrillaire se limite au cortex transentorhinal.

Les patients ayant une altération du rappel différé sont plus âgés, obtiennent de moins bons scores au MMS ($p < 0,02$) et ont plus de dégénérescence neurofibrillaire ($p < 0,05$) que les patients sans altération du rappel différé.

On n’observe pas de différences pour l’âge, l’orientation et les plaques séniles.

3.2 Analyse de l'orientation

Les troubles de l'orientation se voient dès le stade 1, lorsque la dégénérescence neurofibrillaire envahit le cortex transentorhinal.

Les patients ayant des troubles de l'orientation ont de moins bons scores MMS ($p < 0,001$), mais ne se différencient pas des patients sans troubles de l'orientation en ce qui concerne l'âge, le rappel différé et la quantité de dégénérescence neurofibrillaire et de plaques séniles.

3.3 Analyse des autres erreurs commises au MMS

On note que les patients du groupe 'vieillessement normal', contrairement aux patients du groupe 'pathologie de type Alzheimer infra-clinique', ne commettent pas d'erreurs de langage et de praxie constructive, mais la différence entre les deux groupes n'est pas significative.

4. Effets de l'âge sur les fonctions cognitives et le processus dégénératif

Il existe une corrélation entre l'importance de la désorientation et l'avancée en âge ($p < 0,03$), mais cette dernière n'est pas corrélée aux scores obtenus au MMS et au rappel différé, ni à la quantité de dégénérescence neurofibrillaire.

CONSÉQUENCE DE LA PROGRESSION DE LA DÉGÉNÉRESCENCE
NEUROFIBRILLAIRE DANS LE CORTEX

1. Analyse des fonctions cognitives en fonction des stades d'envahissement par la dégénérescence neurofibrillaire

Dans les deux groupes, plus la dégénérescence neurofibrillaire progresse dans les différentes aires corticales, plus les patients commettent des erreurs de rappel différé ($p < 0,04$), mais il n'existe pas de différence sur l'orientation et le score MMS global.

2. Corrélation entre les plaques séniles et les stades d'envahissement par la dégénérescence neurofibrillaire

Dans le groupe 'pathologie de type Alzheimer infra-clinique', on note une augmentation du nombre de plaques séniles lorsque la dégénérescence neurofibrillaire progresse dans les différentes aires corticales ($p < 0,01$).

3. Conséquence de l'extension de la dégénérescence neurofibrillaire au cortex temporal sur les fonctions cognitives

Les patients ayant une atteinte du cortex temporal ne sont pas différents des patients ayant une atteinte isolée de la région hippocampique en ce qui concerne l'âge et les scores obtenus au MMS, au rappel différé et à l'orientation, mais on note une proportion plus importante de patients ayant un score CDR de 0,5 ($p < 0,02$).

Ils ont, par ailleurs, plus de dégénérescence neurofibrillaire dans l'hippocampe ($p < 0,001$).

FACTEURS GÉNÉTIQUES

Génotypes de l'apolipoprotéine E des patients

Il existe une différence dans la répartition des différents génotypes de l'apolipoprotéine E entre les deux groupes. En effet, on note qu'aucun patient du groupe 'vieillessement normal' n'est porteur de l'allèle e4 de l'Apolipoprotéine E, tandis que les patients du groupe 'pathologie de type Alzheimer infra-clinique' sont porteurs de cet allèle dans 37 % des cas. Cette différence est significative ($p < 0,025$).

DISCUSSION

Notre étude est limitée par le faible nombre de sujets inclus, ainsi que par les outils employés pour l'évaluation des fonctions cognitives.

Certains auteurs, tels que Kluger, ont montré l'importance de recourir à plusieurs tests psychométriques pour l'évaluation des patients (17).

L'intérêt d'une évaluation par l'échelle CDR de Hughes et le *Mini Mental State Examination* (MMS) est l'accessibilité de ces tests dans la pratique courante.

Le rôle pathogène des dépôts diffus de protéine A β insoluble dans l'apparition d'une pathologie de type Alzheimer n'est pas clairement établi (6,16). Ainsi, les critères diagnostics des sujets diffèrent quelquefois d'une étude à l'autre. L'un des intérêts de notre étude est la définition stricte que nous donnons au groupe 'vieillessement normal', à savoir des patients dépourvus de plaques séniles et de dépôts diffus de protéine A β insoluble.

1. Relation entre fonctions cognitives et lésions anatomo-pathologiques

1.1. Dégénérescence neurofibrillaire

Il est bien établi qu'il existe une corrélation entre la dégénérescence neurofibrillaire et la gravité de la démence (25). Notre travail est centré sur l'étude de patients non-déments. Nous nous sommes intéressés à l'analyse plus fine du MMS. Nous avons ainsi montré que l'altération du rappel différé est corrélée à la quantité de dégénérescence neurofibrillaire dans l'hippocampe.

Plusieurs études ont montré que la dégénérescence neurofibrillaire est un phénomène lié à l'âge, et augmente avec l'âge (25, 32). Ces travaux sont réalisés dans des populations constituées de patients à différents stades de démence, avec des scores CDR compris entre 0 et 3 sur l'échelle CDR de Hughes. Dans notre étude, réalisée chez des patients non-déments, la quantité de dégénérescence neurofibrillaire n'augmente pas avec l'âge.

Plusieurs études ont montré que l'altération du rappel différé est le meilleur signe prédictif du déclin cognitif (1, 5, 29, 31), et que l'hippocampe joue un rôle important dans la mémoire à court terme.

Dans notre étude, nous notons l'apparition d'une altération du rappel différé lorsque toute la région hippocampique est envahie par la dégénérescence neurofibrillaire. Cependant, tous les patients ayant une atteinte de l'hippocampe par la dégénérescence neurofibrillaire n'ont pas toujours une altération du rappel différé. Ce qui pourrait signifier que l'envahissement de l'ensemble de la région hippocampique est une condition nécessaire, mais non suffisante pour expliquer l'apparition d'une altération du rappel différé.

1.2 Plaques séniles

Comme dans d'autres études, plusieurs de nos patients n'ont pas d'altération de leurs fonctions cognitives, malgré la présence de plaques séniles dans leur cortex (6, 12, 16).

Honig (14) suggère de définir les patients non-déments ayant des plaques séniles dans le cortex comme ayant un 'pré Mild Cognitive Impairment'.

De même, Morris a montré dans certaines de ses études que la majorité des patients ayant un score CDR de 0,5 ont de nombreuses lésions neuropathologiques de maladie d'Alzheimer, et arrive à la conclusion suivante : les patients ayant un *Mild Cognitive Impairment* sont à un stade pré-clinique d'une pathologie de type Alzheimer (18, 19). Dans notre étude, 40 % des patients du groupe 'vieillessement normal', donc dépourvus de plaques séniles, ont un diagnostic incertain de démence (CDR = 0,5). On ne peut donc pas affirmer qu'un patient ayant un score CDR de 0,5 est à un stade infra clinique d'une pathologie de type Alzheimer.

Il faut garder en mémoire que le diagnostic de *Mild Cognitive Impairment* est avant tout un diagnostic clinique, établi sans tenir compte des lésions anatomo-pathologiques retrouvées chez les patients.

Price et collaborateurs (25) ont montré que les plaques séniles pouvaient être absentes de certains cerveaux jusqu'à l'âge de 88 ans. Nous montrons dans notre étude que l'apparition des plaques séniles n'est pas liée à l'âge et que celles-ci peuvent rester absentes du cerveau jusqu'à un âge avancé. Certains patients sans plaques séniles atteignent l'âge de 95 ans (tel que le patient S4-7), et les patients de 90 ans ou plus, sans plaques séniles, représentent 45 % des patients du groupe 'vieillessement normal'.

De même que l'apparition des plaques séniles n'est pas liée à l'âge, elle n'est pas responsable de l'altération des fonctions cognitives (26, 20).

En effet, les patients des deux groupes diffèrent par l'absence ou la présence de plaques séniles dans le cortex, et ont, cependant, les mêmes fonctions cognitives (mêmes scores MMS et même proportion de patients ayant un diagnostic incertain de démence).

2. Conséquences de la progression de la dégénérescence neurofibrillaire dans le cortex

La distribution de la dégénérescence neurofibrillaire dans le cortex est la même chez les patients ayant des plaques séniles et chez ceux n'en ayant pas. Ceci peut expliquer la ressemblance des deux groupes sur le plan clinique : les patients des deux groupes ont les mêmes aires corticales atteintes par la dégénérescence neurofibrillaire.

La pathologie de type Alzheimer à un stade infra-clinique peut rester silencieuse jusqu'au stade 6, c'est-à-dire jusqu'à l'envahissement du cortex temporal moyen par la dégénérescence neurofibrillaire, et ceci, indépendamment de la quantité de dégénérescence neurofibrillaire et de plaques séniles. En effet, on note la présence de patients non-déments, tels que les patients S6-7 et S6-11, et de patients ayant des scores MMS de 27 et 28 /30 (tels que les patients S6-1 et S6-7).

Cette importante constatation s'explique probablement par les capacités de compensation du cerveau qui s'effondrent brutalement dès que le pôle temporal moyen ou les aires associatives sont touchées. Les patients sont alors toujours déments (7).

L'augmentation de la quantité de dégénérescence neurofibrillaire semble s'accompagner de l'altération de certaines fonctions cognitives ; on observe une aggravation de l'altération du rappel différé avec la progression de la dégénérescence neurofibrillaire dans les différentes aires corticales, ainsi qu'une proportion plus importante de patients ayant un score CDR de 0,5 ($p < 0,02$). L'aggravation de certaines fonctions cognitives, telle que l'altération du rappel différé, serait à la fois une conséquence de l'augmentation de la quantité de dégénérescence neurofibrillaire dans le cortex et de la progression de celle-ci dans les différentes aires corticales.

Le processus dégénératif semble se poursuivre dans l'hippocampe lorsque la dégénérescence neurofibrillaire progresse dans les différentes aires. En effet, on observe chez les patients ayant une atteinte du cortex temporal une quantité plus importante de dégénérescence neurofibrillaire dans l'hippocampe que chez ceux ayant une atteinte isolée de la région hippocampique.

Dans le groupe 'pathologie de type Alzheimer infra-clinique', la progression de la dégénérescence neurofibrillaire dans les différentes aires s'accompagne d'une augmentation du nombre de plaques séniles dans le cerveau.

Nous pouvons faire l'hypothèse que l'augmentation de la 'charge amyloïde' du cerveau favorise la progression du phénomène dégénératif.

3. Relation entre la dégénérescence neurofibrillaire et les plaques séniles

Certains auteurs ont montré que l'amyloïde est un cofacteur de la dégénérescence neurofibrillaire (25). Notre étude ne montre pas de corrélation entre les plaques séniles et la quantité de dégénérescence neurofibrillaire, mais les plaques séniles semblent entraîner la diffusion de la dégénérescence neurofibrillaire au-delà du cortex temporal inférieur. En effet, on note qu'aucun patient du groupe 'vieillessement normal', donc sans plaques séniles, n'est classé dans le stade 6, ce qui signifie qu'aucun de ces patients n'a une atteinte du cortex temporal moyen.

4. Eléments permettant de différencier les groupes 'vieillessement normal' et 'pathologie de type Alzheimer infra-clinique'.

4.1 Eléments cliniques

Bien que les patients des groupes 'vieillessement normal' et 'pathologie de type Alzheimer infra-clinique' obtiennent les mêmes scores MMS, on note que les erreurs commises par les patients du groupe 'vieillessement normal' se limitent essentiellement au rappel différé et à l'orientation, tandis que les patients du groupe 'pathologie de type Alzheimer infra-clinique' commettent également des erreurs de langage et de praxie constructive.

Par ailleurs, dans le groupe 'pathologie de type Alzheimer infra-clinique', les patients ayant un score CDR de 0,5 ont une altération du rappel différé plus importante que les patients ayant un score CDR de 0 ; ceci confirme que l'atteinte du rappel différé est un signe prédictif de démence.

4.2 Eléments topographiques

Les patients des groupes 'vieillessement normal' et 'pathologie de type Alzheimer infra-clinique' se différencient également par la distribution topographique de la dégénérescence neurofibrillaire. En effet, on note que, dans le groupe 'vieillessement normal', la dégénérescence neurofibrillaire ne progresse pas au-delà du cortex temporal inférieur, c'est-à-dire au-delà du stade 5.

4.3 Eléments génétiques

La possession de l'allèle e4 de l'apolipoprotéine E est un facteur de risque pour la maladie d'Alzheimer et abaisse l'âge d'apparition de la démence (24).

Pour Hulette et collaborateurs (16), la possession d'un allèle e4 de l'apolipoprotéine E ne serait pas utile à l'évaluation des patients sans troubles cognitifs.

Dans notre étude, la possession de l'allèle e4 est toujours liée à la présence de plaques séniles ; en effet, aucun patient du groupe 'vieillessement normal', donc sans plaques séniles, ne possède l'allèle e4 de l'apolipoprotéine E.

CONCLUSION

Depuis la première description faite par Aloïs Alzheimer au début du siècle, la connaissance que nous avons de la maladie a beaucoup évolué, mais certains points demeurent obscurs, en particulier la description des stades infra-cliniques de la pathologie de type Alzheimer.

En confrontant les résultats de notre étude aux principales données de la littérature, nous arrivons à plusieurs conclusions.

La dégénérescence neurofibrillaire n'est pas une lésion spécifique de la maladie d'Alzheimer, mais est un phénomène qui touche l'ensemble de la population après 75 ans. Elle débute dans l'hippocampe, puis s'étend aux parties antérieure et inférieure du cortex temporal.

Le diagnostic clinique d'une démence de type Alzheimer est facilement évoquée lorsque la dégénérescence neurofibrillaire atteint les aires associatives (7). Mais lorsque celle-ci se limite aux régions hippocampique et temporale, la maladie peut rester silencieuse, ce qui rend le diagnostic difficile et ne permet pas aisément de la différencier du vieillissement cérébral normal.

Nous avons montré, en comparant des patients témoins et des patients à un stade infra-clinique de la maladie d'Alzheimer, qu'il n'existe pas de différence en ce qui concerne l'âge, les scores obtenus au MMS, au rappel différé et à l'orientation, ainsi que sur la proportion de patients ayant un score CDR de 0,5. Par ailleurs, il n'existe pas de différence en ce qui concerne l'intensité du processus dégénératif. Ces résultats sont conformes aux plus récentes données de la littérature (11).

Notre étude a permis de mettre en évidence un certain nombre d'éléments nouveaux :

1. L'altération du rappel différé est corrélée à la quantité de dégénérescence neurofibrillaire ($p < 0,05$) et apparaît lorsque celle-ci atteint la totalité de la région hippocampique.
2. Contrairement à ce qui a été montré dans des groupes de patients âgés (25,32), nous ne trouvons pas de corrélation entre l'âge et la quantité de dégénérescence neurofibrillaire.
3. Il existe une corrélation entre le stade d'envahissement du cortex temporal par la dégénérescence neurofibrillaire et l'altération du rappel différé ($p < 0,04$).

4. De même, nous montrons qu'il existe une corrélation entre le stade d'envahissement du cortex temporal par la dégénérescence neurofibrillaire et la quantité moyenne de plaques séniles dans le cerveau ($p < 0,01$).

5. Nous avons également montré que les patients ayant un envahissement du cortex temporal (classés dans les stades 4,5 et 6), comparés aux patients n'ayant qu'une atteinte de la région hippocampique présentent un phénomène dégénératif plus intense dans l'hippocampe ($p < 0,001$) et une proportion plus importante de patients ayant un score CDR de 0,5 ($p < 0,02$), tandis que le MMS ne permet pas de les différencier.

Ce travail nous a permis de préciser des éléments différenciant la maladie d'Alzheimer à un stade infra-clinique du vieillissement cérébral normal :

1. La progression de la dégénérescence neurofibrillaire au-delà du cortex temporal inférieur ne se fait pas en l'absence de plaques séniles. Cette atteinte limitée pourrait définir le vieillissement cérébral normal. L'extension du phénomène dégénératif nécessite probablement des cofacteurs, dont la pathologie amyloïde est certainement le principal.

2. Aucun des patients du groupe 'vieillessement normal' ne possède l'allèle e4 de l'Apolipoprotéine E, tandis que 37 % des patients du groupe 'pathologie de type Alzheimer infra-clinique' possède cet allèle ($p < 0,025$).

3. Nous constatons que les patients du groupe 'vieillessement normal' concentrent leurs erreurs au MMS sur l'orientation et le rappel différé, tandis que les patients du groupe 'pathologie de type Alzheimer infra-clinique' commettent des erreurs sur les autres items du MMS. Cette différence n'est pas significative. Elle est toutefois importante à noter, car si elle était confirmée, elle pourrait témoigner d'une atteinte d'emblée plus hétérogène chez des patients au stade infra-clinique de la maladie d'Alzheimer.

BIBLIOGRAPHIE

1. Almkvist O, Winblad B. Early diagnosis of Alzheimer dementia based on clinical and biological factors. *Eur Arch of Psychiatry Clin Neurosci.* 1999 ; 249 suppl 3 : 3-9.
2. Almkvist O, Basun H, Bäckman L, Herlitz A, Lannfelt L, Small B. Mild cognitive impairment – an early stage of Alzheimer’s disease ? *J Neural Transm* 1998 ; 54 suppl : 21-29.
3. Bierer LM, Hof PR, Purohit DP, Carlin L, Schmeidler J, Davis KL, et al. Neocortical neurofibrillary tangles correlate with dementia severity in Alzheimer’s disease. *Arch Neurol.* 1995 ; 52 : 81-88.
4. Brion JP, Passareiro H, Nunez J. Mise en évidence immunologique de la protéine Tau au niveau des lésions de dégénérescence neurofibrillaire de la maladie d’Alzheimer. *Arch Biol (Bruxelles).* 1985; 95:229-235.
5. Celsis P. Age-related cognitive decline, mild cognitive impairment or preclinical Alzheimer’s disease ? *Ann Med.* 2000 ; 32(1) : 6-14.
6. Davis DG, Schmitt FA, Wekstein DR, Markesbery WR. Alzheimer neuropathologic alterations in aged cognitively normal subjects. *J Neuropathol Exp Neurol.* 1999 ; 58 : 376-88.
7. Delacourte A, David JP, Sergeant N, Buée L, Wattez A, Vermersch P, et al. The biochemical pathway of neurofibrillary degeneration in aging and Alzheimer’s disease. *Neurology.* 1999 ; 52 : 1158-1165.
8. Dubois B. ‘Prodromal Alzheimer’s disease’ : a more useful concept than mild cognitive impairment ? *Curr Opin Neurol.* 2000 ; 13 : 367-369.
9. Flicker C, Ferris SH, Reisberg B. Mild cognitive impairment in the elderly : predictors of dementia. *Neurology.* 1991 ; 41 : 1006-1009.

10. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. 'Mini Mental State': a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res.* 1975 ; 12 : 189-198.
11. Goldman WP, Price JL, Storandt M, Grant EA, McKeel DW, Rubin EH, et al. Absence of cognitive impairment or decline in preclinical Alzheimer's disease. *Neurology* 2001 ; 56 : 361-367.
12. Gottfries CG, Lehmann W, Regland B. Early diagnosis of cognitive impairment in the elderly with the focus on Alzheimer's disease. *J Neural Transm.* 1998 ; 105 : 773-786.
13. Gilmor ML, Erickson JD, Varoqui H, Hersh LB, Bennett DA, Cochran EJ, et al. Preservation of nucleus basalis neurons containing choline acetyltransferase and vesicular acetylcholine transporter in the elderly with Mild Cognitive Impairment and early Alzheimer's disease. *J Comp Neurol.* 1999 ; 411 : 693-704.
14. Honig LS, Mayeux R. Natural history of Alzheimer's disease. *Aging Clin. Exp. Res.* 2001 ; 13 : 171-182.
15. Hughes CP, Berg L, Danziger WL, Coben LA, Martin RL. A new clinical scale for the staging of dementia. *Brit. J. Psychiat.* (1982) ; 140 : 566-572.
16. Hulette CM, Welsh-Bommer KA, Murray MG, Saunders AM, Mash DC, McIntyre LM. Neuropathological and neuropsychological changes in 'normal' aging : evidence for preclinical Alzheimer disease in cognitively normal individuals. *J Neuropathol Exp Neurol.* 1998 ; 57 : 1168-74.
17. Kluger A, Ferris SH, Golomb J, Mittelman MS, Reisberg B. Neuropsychological prediction of decline to dementia in nondemented elderly. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 1999 ; 12 : 168-179.

18. Morris JC, McKeel DW, Storandt M, Rubin EH, Price JL, Grant EA, et al. Very mild Alzheimer's disease: Informant-based clinical, psychometric, and pathologic distinction from normal aging. *Neurology*. 1991 ; 41 : 469-478.
19. Morris JC, Storandt M, Miller JP, McKeel DW, Price JL, Rubin EH, et al. Mild cognitive impairment represents early-stage Alzheimer disease. *Arch Neurol*. 2001 ; 58 : 397-405.
20. Mufson EJ, Chen EY, Cochran EJ, Beckett LA, Bennett DA, Kordower JH. Entorhinal cortex β -Amyloid load in individuals with Mild Cognitive Impairment. *Experimental Neurology*. 1999 ; 158 : 469-490.
21. Näslund J, Haroutunian V, Mohs R, Davis KL, Davies P, Greengard P ; et al. Correlation between elevated levels of amyloid β -peptide in the brain and cognitive decline. *JAMA*. 2000 ; 283 : 1571-1577.
22. Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol*. 1999 ; 56 : 303-308.
23. Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Kokmen E, Tangalos EG. Aging, memory and mild cognitive impairment. *Int Psychogeriatr*. 1997 ; 9 (suppl 1) : 65-9.
24. Petersen RC, Smith GE, Ivnik RJ, Tangalos EG, Schaid DJ, Thibodeau SN. Apolipoprotein E status as a predictor of the development of Alzheimer's disease in memory-impaired individuals. *JAMA*. 1995 ; 273 (16) : 1274-1278.
25. Price JL, Phil D, Morris JC. Tangles and plaques in nondemented aging and 'preclinical' Alzheimer's disease. *Ann Neurol*. 1999 ; 45 : 358-368.
26. Price JL. The relationship between tangle and plaque formation during healthy aging and mild dementia. *Neurobiol Aging*. 1993 ; 14 : 661-663.

27. Ritchie K, Touchon J. Mild cognitive impairment : conceptual basis and current nosological status. *Lancet*. 2000 ; 355 : 225-8.
28. Schmitt FA, Davis DG, Wekstein DR, Smith CD, Ashford JW, Markesbery WR. ‘ Preclinical’ AD revisited : Neuropathology of cognitively normal older adults. *Neurology*. 2000 ; 55 : 370-376.
29. Small BJ, Fratiglioni L, Viitanen M, Winblad B, Bäckman L. The course of cognitive impairment in preclinical Alzheimer’s disease : 3 and 6-year follow-up of a population-based sample. *Arch Neurol*. 2000 ; 57 : 839-844.
30. Schröder J, Kratz B, Pantel J, Minnemann E, Lehr U, Sauer H. Prevalence of mild cognitive impairment in an elderly community sample. *J Neural Transm*. 1998 ; 54 suppl : 51-59.
31. Tierney MC, Szalai JP, Snow WG, Fisher RH, Nores A, Nadon G, et al. Prediction of probable Alzheimer’s disease in memory impaired patients : a prospective longitudinal study. *Neurology*. 1996 ; 46 : 661-665.
32. Uboga NV, Price JL. Formation of diffuse and fibrillar tangles in aging and early Alzheimer’s disease. *Neurobiol Aging*. 2000 ; 21 : 1-10.
33. Wolf H, Grunwald M, Ecke GM, Zedlick D, Bettin S, Dannenberg C. The prognosis of mild cognitive impairment in the elderly. *J Neural Transm*. 1998 ; 54 suppl : 31-50.