

Académie d'Orléans –Tours
Université François-Rabelais

FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

Année 2012

N°

Thèse

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'Etat

Par

Adrien LORETTE

Né le 11 juin 1984 à Chambray-lès-Tours

Présentée et soutenue publiquement le 18 octobre 2012

Le modèle vasculaire de la maladie d'Alzheimer
Revue de la littérature scientifique et
Étude pilote utilisant la mesure échographique de la pulsatilité cérébrale

Jury

Président de Jury : Monsieur le Professeur Philippe GAILLARD
Membres du jury : Madame le Professeur Caroline HOMMET
Monsieur le Professeur Vincent CAMUS
Monsieur le Professeur Jean-Marie VANELLE
Monsieur le Docteur Thomas DESMIDT

UNIVERSITE FRANCOIS RABELAIS
FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

DOYEN

Professeur Dominique PERROTIN

VICE-DOYEN

Professeur Daniel ALISON

ASSESEURS

Professeur Christian ANDRES, Recherche
Docteur Brigitte ARBEILLE, Moyens
Professeur Christian BINET, Formation Médicale Continue
Professeur Laurent BRUNEREAU, Pédagogie
Professeur Patrice DIOT, Recherche clinique

SECRETAIRE GENERALE

Madame Fanny BOBLETER

DOYENS HONORAIRES

Professeur Emile ARON (†) – 1962-1966
Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962
Professeur Georges DESBUQUOIS (†)- 1966-1972
Professeur André GOUAZÉ - 1972-1994
Professeur Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004

PROFESSEURS EMERITES

Professeur Alain AUTRET
Professeur Jean-Claude BESNARD
Professeur Patrick CHOUTET
Professeur Guy GINIES
Professeur Olivier LE FLOCH
Professeur Chantal MAURAGE
Professeur Léandre POURCELOT
Professeur Michel ROBERT
Professeur Jean-Claude ROLLAND

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. Ph. ANTHONIOZ - A. AUDURIER – Ph. BAGROS - G. BALLON – P.BARDOS - J. BARSOTTI
BENATRE - Ch. BERGER –J. BRIZON - Mme M. BROCHIER - Ph. BURDIN - L. CASTELLANI
J.P. FAUCHIER - B. GRENIER – M. JAN –P. JOBARD - J.-P. LAMAGNERE - F. LAMISSE – J. LANSAC
J. LAUGIER - G. LELORD - G. LEROY - Y. LHUINTRE - M. MAILLET - Mlle C. MERCIER - E/H. METMAN
J. MOLINE - Cl. MORAINÉ - H. MOURAY - J.P. MUH - J. MURAT - Mme T. PLANIOL - Ph. RAYNAUD
Ch. ROSSAZZA - Ph. ROULEAU - A. SAINDELLE - J.J. SANTINI - D. SAUVAGE - M.J. THARANNE
J. THOUVENOT - B. TOUMIEUX - J. WEILL.

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

MM.	ALISON Daniel	Radiologie et Imagerie médicale
	ANDRES Christian	Biochimie et Biologie moléculaire
	ARBEILLE Philippe	Biophysique et Médecine nucléaire
	AUPART Michel	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Mme	AUTRET-LECA Elisabeth	Pharmacologie fondamentale ; Pharmacologie clinique
MM.	BABUTY Dominique	Cardiologie
Mmes	BARILLOT Isabelle	Cancérologie ; Radiothérapie
	BARTHELEMY Catherine	Physiologie
MM.	BAULIEU Jean-Louis	Biophysique et Médecine nucléaire
	BERNARD Louis	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
	BEUTTER Patrice	Oto-Rhino-Laryngologie
	BINET Christian	Hématologie ; Transfusion
	BODY Gilles	Gynécologie et Obstétrique
	BONNARD Christian	Chirurgie infantile
	BONNET Pierre	Physiologie
Mme	BONNET-BRILHAULT Frédérique	Physiologie
MM.	BOUGNOUX Philippe	Cancérologie ; Radiothérapie
	BRUNEREAU Laurent	Radiologie et Imagerie médicale
	BUCHLER Matthias	Néphrologie
	CALAIS Gilles	Cancérologie ; Radiothérapie
	CAMUS Vincent	Psychiatrie d'adultes
	CHANDENIER Jacques	Parasitologie et Mycologie
	CHANTEPIE Alain	Pédiatrie
	CHARBONNIER Bernard	Cardiologie
	COLOMBAT Philippe	Hématologie ; Transfusion
	CONSTANS Thierry	Médecine interne ; Gériatrie et Biologie du vieillissement
	CORCIA Philippe	Neurologie
	COSNAY Pierre	Cardiologie
	COTTIER Jean-Philippe	Radiologie et Imagerie médicale
	COUET Charles	Nutrition
	DANQUECHIN DORVAL Etienne	Gastroentérologie ; Hépatologie
	DE LA LANDE DE CALAN Loïc	Chirurgie digestive
	DE TOFFOL Bertrand	Neurologie
	DEQUIN Pierre-François	Thérapeutique ; médecine d'urgence
	DESTRIEUX Christophe	Anatomie
	DIOT Patrice	Pneumologie
	DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague	Anatomie & Cytologie pathologiques
	DUMONT Pascal	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
	FAUCHIER Laurent	Cardiologie
	FAVARD Luc	Chirurgie orthopédique et traumatologique
	FETISSOF Franck	Anatomie et Cytologie pathologiques
	FOUQUET Bernard	Médecine physique et de Réadaptation
	FRANCOIS Patrick	Neurochirurgie
	FUSCIARDI Jacques	Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale ; médecine d'urgence
	GAILLARD Philippe	Psychiatrie d'Adultes
	GOGA Dominique	Chirurgie maxillo-faciale et Stomatologie
	GOUDEAU Alain	Bactériologie -Virologie ; Hygiène hospitalière
	GOUPILLE Philippe	Rhumatologie
	GRUEL Yves	Hématologie ; Transfusion
	GUILMOT Jean-Louis	Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire
	GUYETANT Serge	Anatomie et Cytologie pathologiques
	HAILLOT Olivier	Urologie
	HALIMI Jean-Michel	Thérapeutique ; médecine d'urgence (Néphrologie et Immunologie clinique)
	HERAULT Olivier	Hématologie ; transfusion
	HERBRETEAU Denis	Radiologie et Imagerie médicale
Mme	HOMMET Caroline	Médecine interne, Gériatrie et Biologie du vieillissement
MM.	HUTEN Noël	Chirurgie générale
	LABARTHE François	Pédiatrie
	LAFFON Marc	Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale ; médecine d'urgence
	LANSON Yves	Urologie
	LARDY Hubert	Chirurgie infantile
	LASFARGUES Gérard	Médecine et Santé au Travail
	LEBRANCHU Yvon	Immunologie

	LECOMTE Pierre	Endocrinologie et Maladies métaboliques
	LECOMTE Thierry	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
	LEMARIE Etienne	Pneumologie
	LESCANNE Emmanuel	Oto-Rhino-Laryngologie
	LINASSIER Claude	Cancérologie ; Radiothérapie
	LORETTE Gérard	Dermato-Vénérologie
	MACHET Laurent	Dermato-Vénérologie
	MAILLOT François	Médecine Interne
	MARCHAND Michel	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
	MARRET Henri	Gynécologie et Obstétrique
	MULLEMAN Denis	Rhumatologie
	NIVET Hubert	Néphrologie
	PAGES Jean-Christophe	Biochimie et biologie moléculaire
	PAINTAUD Gilles	Pharmacologie fondamentale, Pharmacologie clinique
	PATAT Frédéric	Biophysique et Médecine nucléaire
	PERROTIN Dominique	Réanimation médicale ; médecine d'urgence
	PERROTIN Franck	Gynécologie et Obstétrique
	PISELLA Pierre-Jean	Ophthalmologie
	QUENTIN Roland	Bactériologie-Virologie ; Hygiène hospitalière
	RICHARD-LENOBLE Dominique	Parasitologie et Mycologie
	ROBIER Alain	Oto-Rhino-Laryngologie
	ROINGEARD Philippe	Biologie cellulaire
	ROSSET Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
	ROYERE Dominique	Biologie et Médecine du développement et de la Reproduction
	RUSCH Emmanuel	Epidémiologie, Economie de la Santé et Prévention
	SALAME Ephrem	Chirurgie digestive
	SALIBA Elie	Biologie et Médecine du développement et de la Reproduction
Mme	SANTIAGO-RIBEIRO Maria	Biophysique et Médecine Nucléaire
MM.	SIRINELLI Dominique	Radiologie et Imagerie médicale
	THOMAS-CASTELNAU Pierre	Pédiatrie
Mme	TOUTAIN Annick	Génétique
MM.	VAILLANT Loïc	Dermato-Vénérologie
	VELUT Stéphane	Anatomie
	WATIER Hervé	Immunologie

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

Mme	LEHR-DRYLEWICZ Anne-Marie	Médecine Générale
-----	---------------------------	-------------------

PROFESSEURS ASSOCIES

MM.	HUAS Dominique	Médecine Générale
	LEBEAU Jean-Pierre	Médecine Générale
	MALLET Donatien	Soins palliatifs
	POTIER Alain	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme	ARBEILLE Brigitte	Biologie cellulaire
M.	BARON Christophe	Immunologie
Mme	BAULIEU Françoise	Biophysique et Médecine nucléaire
M.	BERTRAND Philippe	Biostatistiques, Informatique médicale et Technologies de Communication
Mme	BLANCHARD-LAUMONIER Emmanuelle	Biologie cellulaire
M	BOISSINOT Eric	Physiologie
MM.	BRILHAULT Jean	Chirurgie orthopédique et traumatologique
	CORTESE Samuele	Pédopsychiatrie
Mmes	DUFOUR Diane	Biophysique et Médecine nucléaire
	EDER Véronique	Biophysique et Médecine nucléaire
	FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie	Anatomie et Cytologie pathologiques
	GAUDY-GRAFFIN Catherine	Bactériologie - Virologie ; Hygiène hospitalière
M.	GIRAUDEAU Bruno	Biostatistiques, Informatique médicale et Technologies de Communication
Mme	GOUILLEUX Valérie	Immunologie
MM.	GUERIF Fabrice	Biologie et Médecine du développement et de la reproduction
	GYAN Emmanuel	Hématologie, transfusion

	HOARAU Cyrille	Immunologie
	HOURIOUX Christophe	Biologie cellulaire
Mmes	LARTIGUE Marie-Frédérique	Bactériologie-Virologie ; Hygiène hospitalière
	LE GUELLEC Chantal	Pharmacologie fondamentale ; Pharmacologie clinique
	MACHET Marie-Christine	Anatomie et Cytologie pathologiques
MM.	MARCHAND-ADAM Sylvain	Pneumologie
	MEREGHETTI Laurent	Bactériologie-Virologie ; Hygiène hospitalière
	PIVER Eric	Biochimie et biologie moléculaire
Mme	SAINT-MARTIN Pauline	Médecine légale et Droit de la santé
M.	VOURC'H Patrick	Biochimie et Biologie moléculaire

MAITRES DE CONFERENCES

Mlle	BOIRON Michèle	Sciences du Médicament
	ESNARD Annick	Biologie cellulaire
M.	LEMOINE Maël	Philosophie
Mlle	MONJAUZE Cécile	Sciences du langage - Orthophonie
M.	PATIENT Romuald	Biologie cellulaire

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE

M.	ROBERT Jean	Médecine Générale
----	-------------	-------------------

CHERCHEURS C.N.R.S. - INSERM

MM.	BIGOT Yves	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 6239
	BOUAKAZ Ayache	Chargé de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
Mmes	BRUNEAU Nicole	Chargée de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
	CHALON Sylvie	Directeur de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
MM.	COURTY Yves	Chargé de Recherche CNRS – U 618
	GAUDRAY Patrick	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 6239
	GOUILLEUX Fabrice	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 6239
Mmes	GOMOT Marie	Chargée de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
	HEUZE-VOURCH Nathalie	Chargée de Recherche INSERM – U 618
MM.	LAUMONNIER Frédéric	Chargé de Recherche INSERM - UMR CNRS-INSERM 930
	LE PAPE Alain	Directeur de Recherche CNRS – U 618
Mmes	MARTINEAU Joëlle	Chargée de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
	POULIN Ghislaine	Chargée de Recherche CNRS – UMR CNRS-INSERM 930

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Pour l'Ecole d'Orthophonie

Mme	DELORE Claire	Orthophoniste
M	GOUIN Jean-Marie	Praticien Hospitalier
M.	MONDON Karl	Praticien Hospitalier
Mme	PERRIER Danièle	Orthophoniste

Pour l'Ecole d'Orthoptie

Mme	LALA Emmanuelle	Praticien Hospitalier
M.	MAJZOUB Samuel	Praticien Hospitalier

Pour l'Ethique Médicale

Mme	BIRMELE Béatrice	Praticien Hospitalier
-----	------------------	-----------------------

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté,
De mes chers condisciples
Et selon la tradition d'Hippocrate,
Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur
Et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent,
Et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux
Ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira
Les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas
À corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres,
Je rendrai à leurs enfants
L'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime
Si je suis fidèle à mes promesses.
Que je sois couvert d'opprobre
Et méprisé de mes confrères
Si j'y manque.

Remerciements

En préambule de ce mémoire de thèse, je tiens à adresser mes remerciements les plus sincères aux personnes suivantes :

Au Dr. Thomas DESMIDT, pour son soutien amical et la direction de ce travail ;

Aux Professeurs Philippe GAILLARD, Caroline HOMMET, Vincent CAMUS et Jean-Marie VANELLE, qui me font l'honneur de constituer le jury de cette thèse d'exercice ;

A M. Redouane TERNIFI et au Dr. Xavier CAZALS pour leurs contributions aux méthodes techniques utilisées dans la partie expérimentale de ce travail (respectivement échographique et IRM), ainsi qu'à l'ensemble des membres de leurs équipes respectives.

A l'ensemble de ceux qui m'ont accueillis en stage durant l'internat ainsi qu'à leurs équipes, en particulier : Dr. Hubert RABIER, Dr. Virginie DEFURNE, Dr. Luc FARCY, Dr. Juliette FLORES, Dr. Florence DUBOIS, Dr. Marie BOUYSSY, Dr. Jean CANO, Dr. Laurence BISSON, Dr. Jean-Pierre CHEVROLIER, Dr. Marion BAUDRY, Dr. Fanny PUEL, Pr. Catherine BARTHELEMY, Pr. Frédérique BONNET-BRILLHAUD, Dr. Hayssam JABBOUR, Dr. Eric BLERVAQUE, Dr. Marc LAGIER, Dr. Agnès HELIE, Dr. Géraldine LEDORZE, Dr. Magdalena EDOM, Dr. Edith CHASSE, Dr. Gabriele TRIPI, Dr. Arnaud GOUCHER, Dr. Ephrem MENAGER, à tous ceux qui travaillent ou ont travaillé avec eux et que j'ai pu côtoyer ;

A ma famille et à mes amis ;

A Laure ;

A tous ceux que j'oublie et qui liront un jour cette page.

Résumé et mots-clefs

Résumé : De nombreuses données scientifiques suggèrent qu'une altération prolongée de la vascularisation cérébrale pourrait être à l'origine des formes sporadiques de la maladie d'Alzheimer (MA). L'hypothèse amyloïde de la MA est désormais controversée par certains auteurs et l'hypothèse vasculaire de la MA pourrait s'avérer une alternative pertinente aussi bien sur le plan de l'explication physiopathologique que de la prise en charge thérapeutique, en particulier préventive. Dans la première partie de cette thèse le modèle vasculaire de la MA est présenté au travers d'une revue exploratoire de la littérature scientifique. Les aspects épidémiologiques, expérimentaux et la physiopathologie de ce modèle sont successivement abordés. La seconde partie de ce travail présente les résultats d'une étude de faisabilité concernant l'apport de la mesure échographique de la pulsatilité cérébrale (tissue pulsatility imaging - TPI), une nouvelle technique non invasive d'exploration de la qualité de la circulation cérébrale, pour la caractérisation des MA en phase précoce de leur évolution. Des sujets souffrant de la MA ont été comparés avec des sujets contrôles indemnes de tout trouble cognitif en utilisant la TPI. Les résultats suggèrent un profil cérébrovasculaire complexe associé à la MA qui pourrait être caractérisé par la TPI en complément d'autres méthodes d'imagerie cérébrale comme l'imagerie par résonance magnétique nucléaire.

Mots-clefs : Maladie d'Alzheimer, hypothèse vasculaire, hypoperfusion cérébrale chronique, pulsatilité cérébrale, ultrasons

Title, Abstract and Keywords

Title: The vascular hypothesis of Alzheimer Disease. A scientific literature review and a pilot study using ultrasound tissue pulsatility imaging of the brain.

Abstract: There is now a large amount of data from scientific studies to suggest that sporadic Alzheimer's disease (AD) is caused by an impaired cerebrovascular perfusion. The well-known amyloid hypothesis of AD is now disputed by some authors and the vascular hypothesis of AD may be a relevant alternative both in terms of pathophysiological events and preventive care. In the first part of this thesis, a scoping review of the vascular model of AD is presented. The substantial and growing evidence from epidemiological, experimental and pathophysiological studies are discussed. The second part of this work presents the results of a feasibility study on the contribution of ultrasound brain tissue pulsatility imaging (TPI), a new non-invasive technic to explore the cerebrovascular perfusion and to characterize early stages of AD. Patients with AD were compared with healthy control subjects by means of the TPI. The results suggest that the complex cerebrovascular profile associated with AD may be characterized by the TPI, especially to complement to other brain imaging methods such as nuclear magnetic resonance imaging

Keywords: Alzheimer disease, vascular hypothesis, chronic brain hypoperfusion, tissue pulsatility imaging, ultrasound

Table des matières

I	Introduction générale	11
II	Revue des publications scientifiques	12
II.1	Méthode de recherche et critères de sélection	12
II.2	Maladie d'Alzheimer : une étiologie toujours incertaine	12
II.2.1	Description historique de la maladie	12
II.2.2	L'évolution des hypothèses étiologiques et pathogéniques	13
II.2.3	Principaux échecs et Incohérences de la théorie amyloïde	15
II.3	L'hypothèse vasculaire de la maladie d'Alzheimer	19
II.3.1	Généralités.....	19
II.3.2	Les facteurs de risque cardiovasculaires et la maladie d'Alzheimer	19
II.3.3	Les lésions cérébro-vasculaires chez les sujets Alzheimer.....	27
II.3.4	Modélisation physiopathologique.....	28
II.4	Conclusions de la première partie	35
III	Étude pilote expérimentale	36
III.1	Introduction.....	36
III.1.1	Raisonnement, hypothèses et objectifs	36
III.1.2	Caractéristiques de l'étude	39
III.1.3	Avis du comité d'éthique.....	39
III.2	Matériels et méthodes	40
III.2.1	Sujets	40
III.2.2	Evaluation clinique.....	41
III.2.3	Mesure de la pulsatilité cérébrale	41
III.2.4	Hyper-signaux de la substance blanche.....	44
III.2.5	Analyses statistiques.....	47
III.3	Résultats.....	48
III.3.1	Caractéristiques de la population étudiée	48
III.3.2	Pulsatilité cérébrale.....	49
III.3.3	Hyperintensités de la substance blanche.....	51
III.4	Discussion.....	52
III.4.1	Interprétation des résultats.....	52
III.4.2	Limites de l'étude	54
IV	Conclusion générale et perspectives	55
V	Références bibliographiques.....	56
VI	Annexes	70
VI.1	Avis du comité de protection des personnes	70
VI.2	Avis de l'Agence française de la sécurité sanitaire des produits de santé.....	71
VI.3	Formulaire de consentement	72
VI.4	Formulaire d'information.....	73

I Introduction générale

La maladie d'Alzheimer (MA) a été décrite il y a plus d'un siècle par le neuropsychiatre allemand éponyme (1,2). Il s'agit aujourd'hui de la principale forme de démence primaire (3,4). On estime en effet à plus de 24 millions le nombre de personnes souffrant de démence dans le monde (4,5) et $\approx 70\%$ de ces cas seraient dus à la MA (3,6). La prévalence de la MA devrait quadrupler d'ici 2050 (7). Or, il n'existe toujours pas de théorie physiopathologique définitive et totalement satisfaisante (8), la pathogénie des cas sporadiques à début tardif n'ayant pas encore été précisément identifiée (9). Sur le plan thérapeutique, bien que certaines molécules puissent significativement stabiliser le fonctionnement cognitif et prévenir la dégradation des sujets déjà atteints (10,11), aucun traitement curatif ou préventif n'a fait la preuve de son efficacité (12). La communauté scientifique est pourtant très active, avec un nombre croissant d'articles publiés durant ces deux dernières décennies autour de la MA : plus de 73000 publications, soit une moyenne de 10 articles par jour (8). Comment expliquer que, malgré une telle productivité scientifique, les connaissances accumulées ne permettent pas une compréhension physiopathologique définitive de la MA ? Pourquoi aucune avancée thérapeutique curative ou préventive significative n'a été démontrée dans le domaine de la démence et de la MA ces dernières années ? Certains auteurs n'hésitent plus, non sans preuves scientifiquement recevables, à inculper les paradigmes dominant la recherche sur la MA (8,13–16), notamment l'hypothèse de l'initiation amyloïde de la cascade neurodégénérative de la maladie (17), et se tournent vers d'autres modèles explicatifs (14). Le modèle de l'initiation vasculaire de la maladie pourrait être l'un des modèles explicatifs les plus prometteurs dans la mesure où il propose une ouverture immédiate vers des thérapeutiques préventives ciblées (18). Les données épidémiologiques recueillies depuis une trentaine d'années montrent en effet une association très forte entre les atteintes du système vasculaire et la MA. Les atteintes vasculaires sont suspectes de précéder l'installation des troubles cognitifs et d'intensifier leur expression au cours de la maladie. Dans le cadre de ce modèle il est fait l'hypothèse qu'une altération chronique de la perfusion cérébrale survenant en amont des premiers troubles cliniques serait à l'origine de la MA. Nous verrons ainsi que l'on peut en définitive concevoir la MA comme une maladie vasculaire aux conséquences neurodégénératives plutôt que comme une maladie neurodégénérative accompagnée d'atteintes vasculaires (19).

Dans cette thèse d'exercice, nous réaliserons dans un premier temps une revue exploratoire de la littérature scientifique précisément sur les arguments de la théorie vasculaire dans les formes sporadiques de MA. Nous mettrons en avant les principaux faits épidémiologiques et expérimentaux marquants dans ce domaine. La seconde partie de ce travail sera constituée d'une proposition de démonstration expérimentale de l'utilité de la mesure échographique de la pulsatilité cérébrale, une nouvelle technique simple, peu onéreuse et précise, d'exploration de la qualité de la circulation cérébrale (20–22), dans la caractérisation des MA en phase précoce de leur évolution.

II Revue des publications scientifiques

II.1 Méthode de recherche et critères de sélection

Il s'agit d'une revue exploratoire de la littérature scientifique. Les articles utilisés comme références ont été sélectionnés dans la base de données Medline (www.ncbi.nlm.nih.gov) via l'interface PubMed, en utilisant les mots clefs « alzheimer's disease », « epidemiology », « risk factors », « stroke », « dementia », « vascular disorder(s) », « atherosclerosis », « vascular dementia », « cerebral blood flow », « brain », « vascular hypothesis », « cerebral hypoperfusion » et les termes suivants du *Medical Subject Heading (MeSH) database* : « Cerebrovascular Disorders »[Mesh] , « Stroke »[Mesh], « risk factors »[Mesh] et « Alzheimer Disease »[Mesh] afin d'effectuer un second screening dans les mois précédant la remise de cette thèse. Les articles ont été sélectionnés de manière dichotomique en trois étapes sur le titre, l'abstract puis le contenu. Des recherches secondaires se sont appuyées sur les noms d'auteurs, sur les références des articles sélectionnés et sur des ouvrages personnels en lien avec le sujet. Les articles publiés à partir de 2002 ont préférentiellement été inclus mais des publications plus anciennes ont également été utilisées lorsqu'aucune information plus récente n'était retrouvée ou bien pour inclure des articles historiquement importants. Seules les publications en anglais ou en français, ou disposant de telles traductions, ont été incluses. Les références figurent entre parenthèses et sont classées selon leur ordre d'apparition dans le texte. Le tri et la mise en page de la bibliographie ont été générés de manière semi-automatique au moyen du logiciel Zotero (www.zotero.org).

II.2 Maladie d'Alzheimer : une étiologie toujours incertaine

II.2.1 Description historique de la maladie

Il y a plus d'un siècle, le docteur Alois Alzheimer décrit les symptômes neuropsychiatriques d'un type remarquable de démence (1). Sa première conférence sur le sujet, en 1906, rapportait les observations cliniques de sa patiente Auguste Deter, prototypiques de ce qui allait devenir la maladie d'Alzheimer¹ (MA). Il y exposa les altérations comportementales et cognitives, en particulier

¹ C'est Emil Kraepelin qui suggéra, dans la 8^{ème} édition de son manuel de psychiatrie, de la nommer du nom de son inventeur (2).

mnésiques, dont souffrait sa patiente, ainsi que les stigmates parenchymateux cérébraux constatés après sa mort. Un des objectifs d'Alzheimer durant sa carrière était en effet de mettre en relation les manifestations des maladies neuropsychiatriques avec la pathologie cérébrale (23).

Les symptômes de Deter étaient progressivement apparus à partir de l'âge de 51 ans². Son comportement se modifiait et sa mémoire commençait à décliner. Deter présentait une désorientation temporelle et spatiale complète et une obnubilation fluctuante de la conscience, elle devenait désorganisée dans son quotidien, déplaçait de manière incohérente les objets au sein de son domicile (2). Un sentiment concomitant de jalousie puis de persécution l'envahissait. Elle avait parfois, de manière délirante, peur d'être assassinée et se mettait alors à hurler contre son entourage. Elle était devenue incapable de lire, oubliait à mesure qu'elle lisait et rapidement elle semblait ne plus bien reconnaître les mots qu'Alzheimer lui présentait. Son écriture était également altérée en raison d'apraxie graphique. Sa parole était de moins en moins compréhensible tandis que se développaient les signes d'une aphasie de réception puis d'une aphasie plus globale. A la fin de sa vie elle était décrite comme apathique et clinophile. Deter mourut finalement des complications d'un décubitus prolongé (escarres et pneumopathie bilatérale compliqués d'une septicémie) à l'âge de 56 ans, après 5 ans d'évolution de la maladie (2,23). L'étude anatomopathologique de son cerveau révélait une atrophie massive avec perte neuronale diffuse, la présence de deux types de lésions histologiques dont les noms suffisent aujourd'hui à évoquer la MA : les plaques séniles (initialement « miliary foci » (2)) et la dégénérescence neuro-fibrillaire (23), mais également une prolifération de cellules endothéliales avec athérosclérose. Les anomalies vasculaires figuraient donc déjà dans la description princeps de la MA.

Durant les décennies qui suivirent, la découverte d'Alois Alzheimer n'a pas fait grand bruit parmi les publications spécialisées. Il fallut attendre le début des années 1970s et la découverte du rôle des voies cholinergiques centrales dans la mémoire et l'apprentissage (25) pour voir s'installer au sein de la communauté scientifique un intérêt grandissant pour l'étude des mécanismes neurobiologiques de cette pathologie (26).

II.2.2 L'évolution des hypothèses étiologiques et pathogéniques

En 1977, la découverte d'un déficit cholinergique fonctionnel et structurel dans le cerveau des sujets souffrant de MA a véritablement initié les recherches, en particulier médicamenteuses,

² Ce qui peut sembler être un début relativement précoce si l'on considère l'épidémiologie actuelle, avec une forte augmentation de la prévalence de la MA au-delà de 75 ans (4). Cependant n'oublions pas que l'espérance de vie a presque doublé au cours du 20^{ème} siècle (24).

concernant cette maladie (27–29). Sur le plan fonctionnel on a retrouvé dans les cerveaux atteints une diminution corticale et hippocampique de l'activité de la choline-acétyl-transférase (30,31), qui est l'enzyme catalysant la synthèse de l'acétylcholine à partir de la choline et de l'acétyl-coenzyme A. Sur le plan structurel, on a observé une dégénérescence des neurones des voies cholinergiques ascendantes du noyau basal de Meynert (32). Ces découvertes ont été centrales dans l'utilisation symptomatique d'inhibiteurs des acétylcholinestérases (enzymes de dégradation de l'acétylcholine) chez les sujets MA. Ces inhibiteurs sont encore aujourd'hui au cœur de la stratégie thérapeutique médicamenteuse contre la MA.

Par la suite les hypothèses physiopathologiques ce sont succédées à un rythme soutenu, au grès des découvertes ou des modèles proposés. En dehors de la dysfonction cholinergique, on dénombre en effet aujourd'hui plusieurs théories explicatives, dont les plus citées (13) dans la littérature scientifique sont : l'hypothèse amyloïde (17), l'hypothèse vasculaire (cf. infra), l'hypothèse inflammatoire (33), l'hypothèse tau (34) et l'hypothèse du stress oxydatif (35). Malgré tout, la question n'est désormais plus tant de savoir ce qui est impliqué à un moment ou un autre de la maladie, car tous les phénomènes sous-tendant ces hypothèses (accumulations amyloïdes et tau, inflammation, oxydo-réduction pathologique, désordres vasculaires) sont effectivement observables dans les cerveaux des sujets atteints par la MA. La bataille contre la MA se joue maintenant sur un autre terrain, dont les linéaments tiennent en une simple question : quel mécanisme physiopathologique initie réellement la maladie ? La réponse la plus adaptée permettrait au minimum de progresser dans les stratégies de prévention, au mieux d'initier le développement de traitements innovants (18).

Actuellement, la théorie de l'initiation amyloïde (ou théorie amyloïde) de la maladie (Figure 1, cf. infra) domine très largement les débats, influence considérablement les tentatives de développements médicamenteux, et beaucoup de chercheurs la considèrent comme le « gold standard » de la recherche sur la MA (14). La théorie amyloïde est apparue pour la première fois en 1985 suite à l'étude biochimique des plaques séniles (36), qui se sont révélées être des agrégats fibrillaires et extracellulaires de peptides béta-amyloïdes (A β) indissolubles. Les A β sont des résidus peptidiques issus du clivage protéolytique par des sécrétases³ de la protéine transmembranaire précurseur de l'amyloïde (ou Amyloid Precursor Protein = APP) (38), dont la fonction précise n'est pas totalement connue (39). Différents type de peptides A β existent, mais les plus abondants sont les formes à 40 acides aminés (A β 40, 80 à 90% des A β) et à 42 acides aminés (A β 42, 5 à 10 % des A β) (39,40). Les peptides A β en tant que tels ont initialement été identifiés au sein d'artères méningées chez des sujets trisomiques 21 (41). Le fait que l'on retrouve fréquemment un tableau clinique et histopathologique de MA chez les trisomiques 21 vieillissants a initié l'idée que l'accumulation cérébrale de protéines

³ Le clivage de l'APP a lieu en deux étapes dans le cadre de la production d'A β . Dans un premier temps, le clivage de l'APP par la β -sécrétase produit un fragment soluble (sAPP β) et un fragment membranaire de 99 acides aminés (β CTF). Secondairement, le β CTF est clivé par la γ -sécrétase et relâche le peptide A β (37).

amyloïdes serait également l'événement initiateur de la MA chez les sujets non trisomiques (17,42). Cette idée a été renforcée par la localisation du gène de l'APP sur le chromosome 21 lui-même (43). Cette théorie a été complétée au cours du temps, les premières versions incriminaient les dépôts extracellulaires de peptides A β (les plaques amyloïdes ou plaques « séniles ») dans la part neurodégénérative de la maladie via l'induction d'une hypothétique neuro-toxicité (44). Plus récemment, devant la difficulté à démontrer (cf. infra) la toxicité des plaques chez l'homme, ce sont les formes oligomères d'A β , plutôt que les fibrilles des plaques ou les peptides seuls, qui sont devenues les coupables reconnues de la mort neuronale (45,46). Les mécanismes exacts de cette association ne sont pas élucidés mais il est proposé une action délétère sur les synapses, du moins dans le cadre de modèles animaux (47). Dans le modèle amyloïde la production de dégénérescence neurofibrillaire et les autres lésions organiques caractéristiques de la MA sont toutes secondaires ou épiphénomènes à cette atteinte. Des mécanismes intermédiaires d'activation gliale, d'inflammation, de stress oxydant et des modifications d'activités enzymatiques sont également évoqués (43), (Figure 1). Enfin, des données génétiques viennent renforcer ces suspicions d'un rôle central de l'A β dans la pathogénie de la MA. Par exemple, les mutations du gène de l'APP proche du site de codage du fragment A β sont liées à des formes familiales de MA et l'hyper-expression d'APP chez des souris transgéniques leur fait produire une pathologie cérébrale ressemblant à la MA (9,48). Il en est de même pour les gènes de préséniline (qui encodent une sous partie de la γ -sécrétase³ (cf. note page précédente)) (49). Il est cependant difficile de dire s'il s'agit du processus déclencheur, d'un catalyseur de la maladie ou si ces gènes ont d'autres implications mal comprises dont l'accumulation amyloïde serait un épiphénomène ou un des aspects d'une pléiotropie. Cela ne nous renseigne pas non plus sur les mécanismes de déclenchement des formes sporadiques de la maladie, de loin les plus fréquentes (9).

Les recherches thérapeutiques spécifiques s'appuyant sur cette théorie s'orientent essentiellement vers la source supposée de ces complications cérébrales, et tentent donc de réduire la charge amyloïde cérébrale. Il peut s'agir de cibler la production du peptide (par exemple en modulant l'activité des sécrétases agissant sur l'APP (50)), de bloquer son agrégation (antiagrégants amyloïdes (51)) ou encore de le détruire (mobilisation du système immunitaire par des vaccins anti-amyloïdes (52)).

II.2.3 Principaux échecs et Incohérences de la théorie amyloïde

Malgré les découvertes réalisées dans le champ de la pathologie amyloïde durant ses dernières décennies, un certain nombre d'éléments négatifs persistent et remettent en question le rôle supposé déclencheur de l'A β dans la cascade dégénérative de la MA. En effet, il ne s'agit pas ici de remettre en

cause la participation des peptides A β à un moment ou à un autre dans la physiopathologie de la MA, mais de discuter le « *primum movens* » de la maladie.

Les études n'ont jamais vraiment montré de corrélation entre la charge amyloïde cérébrale et l'intensité des troubles dans la MA (13). La charge amyloïde est principalement examinée au cours d'études en nécropsie. Des données récentes utilisant cette méthode ne retrouvent ainsi pas d'association entre la présence de lésions de MA (dont la quantification des plaques amyloïdes) et la trajectoire évolutive des performances cognitives chez des sujets non déments cliniquement (53). Autrement dit, l'intensité des lésions de MA ne semble pas corrélée à la présentation clinique cognitive et ne conduirait pas nécessairement vers la démence. Le développement de techniques d'imagerie moléculaire permet également aujourd'hui de quantifier *in vivo* les dépôts amyloïdes intracérébraux (54). L'injection systémique d'un marqueur radioactif se liant spécifiquement aux protéines amyloïdes permet le recueil externe d'une cartographie de ces dépôts. Ces méthodes sont très prometteuses dans l'amélioration des conditions d'un diagnostic précoce des MA car elles apparaissent sûres et précises chez des sujets sélectionnés cliniquement (55). Cependant leurs implications physiopathologiques sont encore contradictoires. En effet, les sujets souffrant de MA ont, sans surprise, une charge amyloïde cérébrale élevée (56), révélée par une forte fixation des marqueurs. Cependant, les sujets sains ont fréquemment eux aussi une forte fixation cérébrale des marqueurs. Dans une étude utilisant le ¹¹C-Pittsburgh Compound B (PiB, un des marqueurs utilisés), 33% des sujets contrôles sains présentaient une forte fixation du PiB, et cela augmentait avec l'âge, atteignant 65% dans la tranche des plus de 80 ans, toujours sans aucun déficit cognitif associé (57). Enfin, chez les sujets MA, la fixation du PiB était sans rapport avec l'âge, ni avec le volume hippocampique (58), ni avec les capacités mnésiques (57).

Les études animales translationnelles ne sont pour la plupart guère plus concluantes (14), la plupart des souris transgéniques qui produisent de manière exagérée des dépôts amyloïdes ne montrent pas de déficits métaboliques, cellulaires ou cognitifs en corrélation avec ces dépôts ; certaines expériences montrent par ailleurs la survenue des troubles cognitifs avant l'extension de la pathologie amyloïde (14,59). Des modèles plus récents de souris transgéniques sont toutefois parvenus à recréer la plupart des caractéristiques de l'histologie de la MA, dont les pertes neuronales (60). Mais comment interpréter cela quand les déficits cognitifs présentés par ces modèles peuvent également être présents chez des animaux sans toutes les caractéristiques pathologiques de la MA humaine ? Et que penser des études montrant que la production de peptides A β peut au contraire être physiologiquement nécessaire à la survie des neurones (61–66) ? N'est-on pas en train de simplement construire pièce par pièce, transgène par transgène des souris/preuves pour une théorie indémontrable chez l'homme ? Si la théorie est inexacte, il est fort probable que le modèle animal reproduisant cette théorie le soit tout autant.

Sur le plan médicamenteux, la théorie amyloïde est attrayante car elle cible un facteur pathologique précis (les accumulations d'A β). Malheureusement, aucun médicament ni aucune

intervention ciblant les peptides A β n'a fait la preuve de son efficacité chez l'Homme à l'heure actuelle, qu'il s'agisse de prévenir les symptômes de la MA ou de les améliorer une fois la maladie installée (13). Même les études des prometteurs vaccins anti-amyloïdes, ayant pour objectif de « nettoyer » le cerveau des plaques amyloïdes (67), ne montrent pas d'effet probant sur la prévention de la neuro-dégénération dans la MA (68), ni sur la cognition des malades ou sur la progression de la maladie (69). Récemment, deux études de phase III concernant l'effet d'un anticorps anti-amyloïde (le bapineuzumab) ont été suspendues par le laboratoire pharmaceutique commanditaire, du fait de l'absence totale d'effet par rapport au placebo (70). Cette même molécule avait aussi été associée au développement d'encéphalites et d'œdèmes cérébraux, dans une autre étude également interrompue en cours de réalisation (71), ce qui encourageait peu son utilisation. L'échec de ces traitements est un argument fort pour les opposants à la théorie amyloïde. En outre, détruire les plaques amyloïdes pourrait s'avérer délétère. Que se passe-t-il, en effet, lorsque les plaques sont détruites par le système immunitaire à la faveur d'une stimulation vaccinale, ou dissoutes par un antiagrégant plaquettaire ? S'il s'agit au final d'augmenter la quantité d'oligomères solubles, et donc favoriser les formes supposées « toxiques » (46) alors la solution est en contradiction avec les derniers avancements de la théorie amyloïde elle-même (14,43). Les échecs des vaccinations avaient ainsi pu être prédits il y a plus de dix ans, avant les résultats malheureux des études pharmacologiques citées ci-dessus (72).

Au total, les peptides amyloïdes A β ne semblent pas être à eux seuls des éléments promoteurs des phases cliniques ou précliniques de la MA, leur présence n'est pas corrélée à l'intensité des troubles et l'on peut avoir une charge amyloïde cérébrale conséquente sans cliniquement développer de démence. Ces données, prises dans leur ensemble, ne remettent pas en cause l'implication des A β une fois la maladie installée mais ne sont pas en faveur de leur rôle supposé précurseur dans son déclenchement (13), (Figure 1).

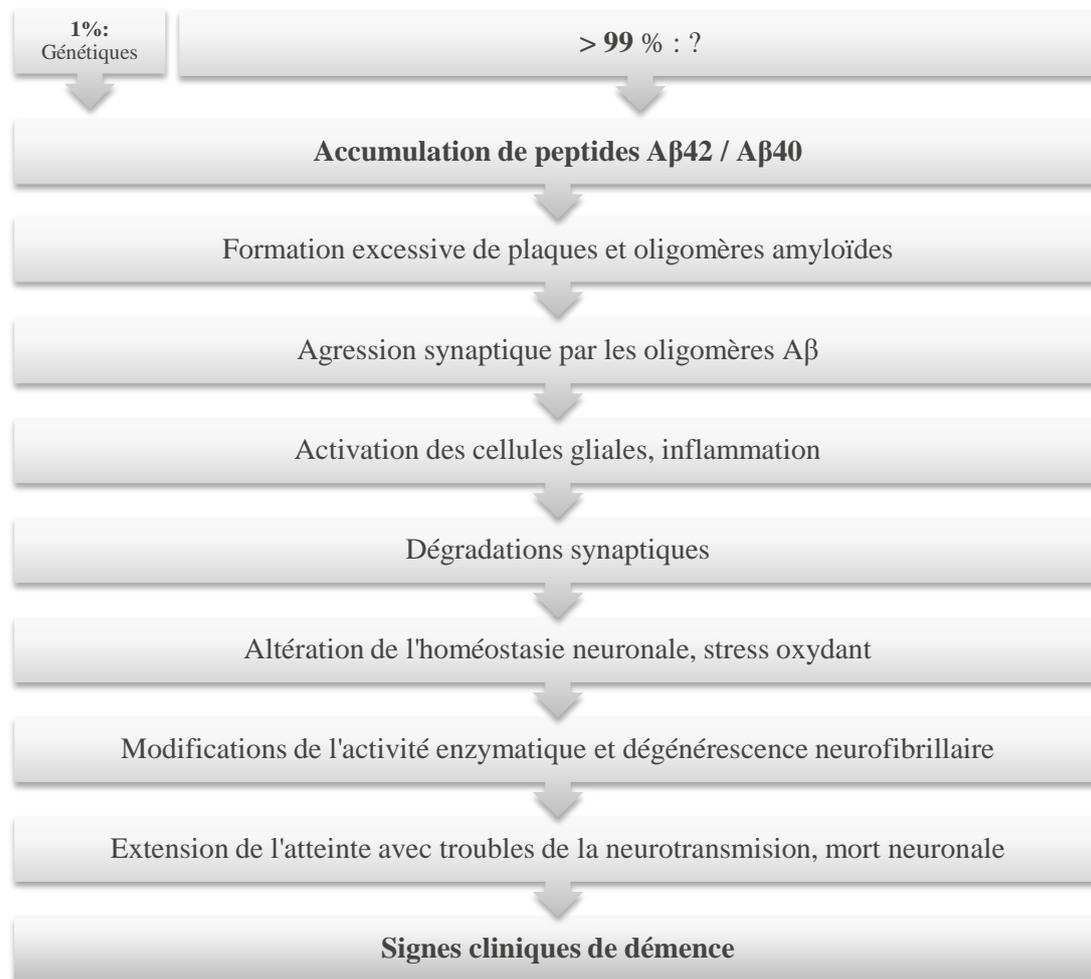


Figure 1. Le modèle de la cascade amyloïde (adapté de (43)).

Le modèle amyloïde est dépendant de l'accumulation initiale de peptides amyloïdes bêta-clivés. La manière dont ces peptides commencent à s'accumuler n'est pas bien élucidé. Ce modèle s'adapte donc difficilement aux formes sporadiques de la maladie d'Alzheimer, dans lesquelles aucune altération génétique particulière affectant cette première étape n'est constante ni nécessaire au développement de la maladie.

II.3 L'hypothèse vasculaire de la maladie d'Alzheimer

II.3.1 Généralités

En complément au modèle amyloïde, un autre corpus théorique prend une place de plus en plus importante dans les articles scientifiques publiés ces quinze dernières années, notamment car il permet de répondre à certains manquements et à certaines incohérences de cette théorie (cf. section ci-dessus). Il s'agit du modèle vasculaire de l'initiation de la MA. Il n'est plus question ici de se satisfaire de l'effet stochastique d'un peptide toxique comme événement déclencheur de la dégénérescence neuronale via des mécanismes mal compris et sans application thérapeutique efficace à ce jour. La pierre angulaire de la théorie vasculaire repose sur un principe physiologique extrêmement simple et incontournable : nos cellules cérébrales doivent leur fonctionnement et leur survie aux structures vasculaires qui les irriguent (73). Continuellement, elles les nourrissent en dioxygène (O_2) et micronutriments et les épurent en résidus métaboliques et respiratoires. Dans le cas contraire, lorsque cette perfusion se détériore, soit elles meurent (situation d'ischémie-anoxie aiguë) soit elles souffrent des conséquences de l'hypoxie qui leur impose de nombreux changements métaboliques pour survivre (74), (Figure 2). Il est fait l'hypothèse que lorsque ce deuxième cas de figure se prolonge, on assiste au long cours au développement de ce que l'on peut qualifier de pathologie d'adaptation du neurone et des cellules environnantes, qui ne peuvent plus assurer leurs fonctions dans des conditions optimales. A partir de ce moment-là, les conséquences cliniques apparaissent et les fonctions les plus énergivores du cerveau s'altèrent. Il a notamment été montré que les régions pariétales postérieures et les hippocampes, deux zones fortement impliquées dans la pathogénie de la MA, étaient particulièrement sensibles à l'hypoxie (75). Les données issues des modèles animaux et des études en neuro-imagerie chez l'homme montrent de plus que ces altérations cérébro-vasculaires précèdent l'apparition des troubles cognitifs (14,76,77).

De nombreux facteurs épidémiologiques et expérimentaux soutiennent la théorie vasculaire de la MA et des propositions physiopathologiques solides peuvent être formulées. Nous verrons ici chacun de ces deux aspects dans leurs récents et principaux développements.

II.3.2 Les facteurs de risque cardiovasculaire et la maladie d'Alzheimer

Les données épidémiologiques concernant la plupart des facteurs de risque cardiovasculaire (FDRCV) reconnus mettent en évidence une association avec la MA, que ce soit au moment du diagnostic ou dans les années qui précèdent le début de la maladie (78–80). On constate de manière complémentaire que la grande majorité des facteurs identifiés qui augmentent le risque de développer

une MA sont également des FDRCV ou des émanations physiopathologiques de ces derniers (14,81,82), (Tableau 1). Ces facteurs menacent la perfusion du système cérébro-vasculaire (6), la barrière hémato-encéphalique (83), et donc l'intégrité de l'unité neuro-vasculaire (83,84), pouvant conduire à la neuro-dégénérescence suivant le modèle physiopathologique détaillé plus loin. Ils ont également, pour la plupart, des influences collatérales s'intégrant dans la pathologie non spécifiquement vasculaire de la MA (dépôts amyloïdes, inflammation, etc.) et rendent ainsi compte de l'ensemble de la pathologie cérébrale rencontrée dans cette maladie. Des thérapeutiques spécifiques hygiéno-diététiques ou médicamenteuses existent aujourd'hui afin de réduire le potentiel de nuisance de ces facteurs de risque sur l'organisme. En plus de supporter l'étiologie vasculaire de la MA, les FDRCV sont donc potentiellement des cibles majeures de traitements préventifs pour cette maladie (18,79). Nous reprenons dans cette partie les principaux éléments épidémiologiques allant dans ce sens et discutons, s'il y a lieu, les mécanismes spécifiques à chaque facteur dans leurs implications dans la physiopathologie vasculaire de la MA.

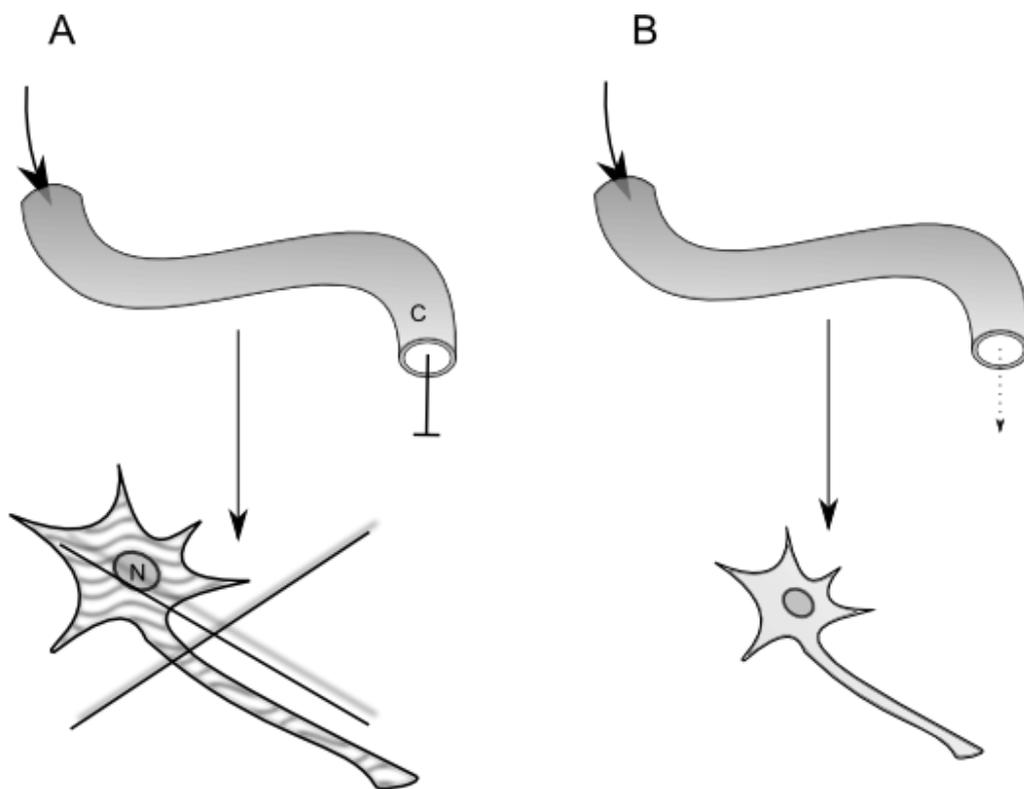


Figure 2. Différence entre ischémie aiguë et hypoperfusion chronique au niveau cérébral. **A** : En situation d'ischémie aiguë, les cellules cérébrales ne survivent pas plus de quelques minutes et les conséquences cliniques sont immédiatement sévères, dans le cadre par exemple d'un accident vasculaire cérébral ischémique. **B** : En situation d'hypoperfusion chronique les cellules font face à l'hypoxie mais, sur le long terme, leurs fonctions s'altèrent et les répercussions cliniques sont plus insidieuses, comme cela est supposé se produire dans le cadre de la maladie d'Alzheimer. C = Capillaire cérébral. N = Cellule nerveuse.

II.3.2.1 Dyslipidémies et phénotype apoE4

Les dyslipidémies sont des facteurs de risque cardiovasculaire majeurs qui favorisent l'athérosclérose et, conséquemment, l'ensemble des maladies cardio-vasculaires (85) dont les accidents vasculaires cérébraux et les détériorations cognitives d'origine vasculaire (86). La question de leur implication dans la survenue de la MA est donc envisagée dans le cadre de la théorie vasculaire, comme facteur impactant la perfusion cérébrale. Les données épidémiologiques et expérimentales tendent à confirmer cela (87). Une revue systématique avec méta-analyse portant sur 18 études prospectives a ainsi mis en évidence une association entre l'hypercholestérolémie totale présente au « milieu » de la vie (groupe de sujets âgés de 40 à 59 ans) et un risque accru de développer une MA (88). Étonnamment, les démences classées comme « vasculaires » à l'inclusion ne présentaient aucune corrélation significative avec les taux de cholestérol sanguin, quelle que soit la période de la vie considérée, ce qui fait évoquer des mécanismes physiopathologiques distincts. Ces résultats suggèrent l'importance de l'élévation précoce, avant 60 ans, de la cholestérolémie et donc l'implication potentielle d'une exposition prolongée à cette anomalie (89). De manière générale, lorsque le suivi était suffisamment long (plus de 20 ans), les études incluses dans cette méta-analyse ont retrouvé une augmentation statistiquement significative (d'un facteur 1.5 à 3 selon les études citées ici) du risque de développer une MA (89,90).

Plusieurs protéines intervenant dans le métabolisme du cholestérol affectent la production, l'agrégation et l'élimination de bêta-amyloïde (91,92) et pourraient constituer un lien secondaire entre dégradation vasculaire et démence (93), en plus de l'hypoperfusion cérébrale. Les enzymes de transport du cholestérol, en particulier les apolipoprotéines E (apoE), sont également depuis longtemps suspectées d'être fortement impliquées dans la pathogénie de la MA (94). Le gène de l'apoE, situé sur le chromosome 19, présente chez l'Homme un polymorphisme avec 3 allèles principaux (e2, e3, et e4) (95). La présence du variant e4 de l'apoE dans le génome d'un individu est un des facteurs de risque génétique majeur pour les formes sporadiques de MA. En sus de ses effets sur la pathogénie amyloïde, l'ApoE4 pourrait avoir une influence négative sur la plasticité synaptique, sur les modifications de la protéine Tau, être neurotoxique et favoriser la neuro-inflammation (96). Des résultats récemment publiés démontrent enfin l'effet délétère de l'ApoE4 sur l'intégrité de la barrière hémato-encéphalique (étude réalisée sur des souris transgéniques) et comment cette altération vasculaire conduit, secondairement, à une dysfonction neuronale puis une neuro dégénérescence (97), ce qui rejoint le modèle physiopathologique décrit plus loin.

Le cholestérol intracérébral lui-même est susceptible d'être impliqué dans la formation des plaques amyloïdes. Une des voies explicatives passe par sa capacité à moduler l'activité biologique de l' α -secrétase et de la β -secrétase impliquées dans la dégradation de l'APP (38). En favorisant l'activité

béta-sécrétase, le cholestérol favoriserait le clivage de l'APP vers la forme bêta-amyloïde qui, en s'agglutinant, conduit à la formation des plaques (98).

Sur le plan médicamenteux, les statines, principales molécules hypocholestérolémiantes, sont donc suspectées de produire un effet bénéfique dans le cadre de la MA. Des études *in vitro* ont renforcé cette suspicion et il a notamment été montré qu'elles réduisaient les concentrations intra et extracellulaires de protéines amyloïdes dans des cultures de neurones hippocampiques et corticaux (99). En agissant sur le stigmate amyloïde de la MA on peut envisager un effet sur les processus vasculaires d'amont. L'efficacité des statines dans la réduction du risque cardio-vasculaire global est en effet aujourd'hui bien démontrée, notamment en prévention secondaire (100).

Sur la base de ces constatations, des études commencent à être menées afin d'étudier l'influence des statines sur le fonctionnement cognitif de patients souffrant de démences dont la MA (101–103). Ses études cliniques sont malheureusement réalisées chez des sujets déjà malades et ne retrouvent donc pas d'amélioration cognitive significative après les traitements. En effet, en incluant des patients déjà atteints (MA légère à modérée), ces études ne permettent pas de préjuger de l'effet potentiellement préventif de telles médications. Le modèle vasculaire de la MA suspecte en effet une influence précoce et déterminante des altérations vasculaires comme facteur promoteur de la neuro-dégénérescence et du déclin cognitif, indépendamment du statut amyloïde. On peut donc espérer des résultats dans le cadre d'études rétrospectives de grande ampleur ou de suivis longitudinaux plus longs et débutant avant les premiers signes cliniques de la maladie.

II.3.2.2 Hypertension artérielle

L'hypertension artérielle (HTA) est communément associée au développement d'une détérioration vasculaire systémique, elle favorise l'athérosclérose et est un facteur de risque majeur intervenant dans la physiopathologie des accidents vasculaires cérébraux et des syndromes coronariens (104–106). Elle s'inscrit donc dans le cadre des facteurs susceptibles d'entraîner, à terme, une dérégulation de la perfusion cérébrale. Étonnamment, peu d'études sont réellement concluantes quant à son association potentielle avec la MA et une méta-analyse récente ne permet pas de conclure formellement à une telle liaison statistique (107). Mais les études incluses dans cette méta-analyse étaient très hétérogènes : les différences d'âge à l'inclusion, la durée du suivi, le paramètre tensionnel retenu (systolique, diastolique, moyen) et l'histoire thérapeutique des sujets inclus peuvent rendre compte de beaucoup de différences entre les études analysées (108). Comme pour les dyslipidémies, l'HTA semble cependant être un bon candidat facteur de risque de détérioration cognitive lorsqu'elle est présente à un âge moyen de la vie, suggérant son impact délétère sur le long terme (108,109). Les résultats des études diffèrent lorsqu'il s'agit d'analyses transversales chez des sujets âgés, auquel cas c'est plutôt l'hypotension qui semble associée à la MA et aux autres pathologies démentielles (110). Cependant, si

l'on confronte cela aux données de la physiopathologie vasculaire théorique de la MA, l'ensemble demeure parfaitement cohérent. L'HTA favoriserait durant de nombreuses années la dégradation vasculaire pré-démontielle et préparerait le lit d'une dysfonction perfusionnelle cérébrovasculaire secondairement aggravée par une hypotension (absolue ou relative selon le degré d'HTA préexistante), au cours de la phase clinique de la maladie (109).

Plusieurs études ont analysé les effets des médicaments antihypertenseurs sur la cognition des patients. Certaines ont mis en avant les effets bénéfiques de ces médicaments sur la survenue à long terme de pathologies avec dégradation cognitive (111), dont la MA (112,113). Une méta-analyse portant sur 16595 sujets inclus dans des études comparatives versus placebo retrouve également une baisse modeste mais significative du risque démentiel (MA) chez les sujets traités par antihypertenseurs (111) avec un risque relatif estimé à 0.87 [0.76-1.00]. Une étude observationnelle réalisée chez 837 sujets chinois au stade de trouble cognitif léger va également dans ce sens, les sujets traités pour leurs FDRCV dont l'HTA ont été 39% moins nombreux à développer une MA au cours du suivi comparativement aux sujets non traités (114).

II.3.2.3 Diabète

Le diabète est indiscutablement associé au développement de troubles cognitifs et de démences, dont la MA (115–117). Des données publiées dès la fin des années 1990s, issues de la cohorte de Rotterdam, retrouvaient ainsi un risque majoré de développer une MA dans le cadre d'une histoire clinique de diabète, avec un risque relatif de 1.9 [1.3-2.8]. Ce risque était encore plus élevé chez les sujets qui avaient nécessité un traitement par insuline (risque relatif de 4.3 [1.7-10.5]), ce qui suggérerait en plus un lien entre survenue de la maladie et la sévérité du diabète (118). Une étude japonaise a été conduite de 1988 à 2003, 1017 sujets de plus de 60 ans ont été inclus à la suite d'une épreuve diagnostique par surcharge en glucose par voie orale. Les sujets diabétiques avaient un risque relatif estimé de développer une MA plus de deux fois supérieur aux sujets non diabétiques (2.05 [1.2-3.6]), rejoignant les chiffres de la cohorte de Rotterdam. De plus, le fait d'avoir une glycémie élevée 2 heures après la charge en glucose était également un facteur de risque significatif de développer une MA (119). Parmi les méta-analyses les plus récentes (2012), une publication basée sur 16 études (36191 sujets non diabétiques et 5706 sujets diabétiques) retrouve un risque relatif de 1.5 [1.2-1.8] pour la MA chez les sujets diabétiques (120).

Comme les autres FDRCV étudiés ici, le diabète favorise l'athérosclérose et les atteintes de la microcirculation cérébrales (115). Il semblerait également exister un effet toxique de l'hyperglycémie via des altérations des voies de communications intracellulaires, la production de stress oxydant et la glycosylation protéique (115,121). Enfin, l'hyperinsulinisme compensatoire dans le diabète de type II

pourrait être impliqué dans la dérégulation de l'homéostasie cellulaire cérébrale⁴, et participer aux accumulations amyloïdes A β (123).

II.3.2.4 Tabagisme

Une association possible entre le tabagisme et la survenue d'une démence, en particulier la MA, est vivement débattue (124,125). Des résultats concernant l'effet de la nicotine sur la cognition avaient en effet promu un effet apparemment protecteur dans le cas d'une étude portant sur un échantillon simiesque (126). Une autre étude avait de plus mis en évidence un effet retardant de la nicotine sur l'amyloïdogenèse (127). Des données épidémiologiques contradictoires tendent malgré tout à montrer que le tabagisme, en tant que facteur de risque indépendant, accélérerait la vitesse du déclin cognitif dans un large échantillon de sujets humains âgés non déments (128). En Europe à la fin des années 1990s, un examen prospectif de 6870 personnes âgées de plus de 55 ans a également mis en évidence un risque relatif plus que doublé (de 2.2 [1.3-3.6] pour les démences en général et de 2.3 [1.3-4.1] pour la MA) pour les fumeurs de développer une maladie neurodégénérative (129). Dans une méta-analyse publiée en 2010, les auteurs retrouvent un risque relatif moyen de développer une MA chez les fumeurs de 1.72 (130). Cette même méta-analyse met également en évidence l'influence de l'affiliation des auteurs des études avec l'industrie tabagique. Seules les études non affiliées à cette industrie identifient de façon significative le tabagisme comme un facteur de risque. Les études affiliées trouvaient parfois a contrario un effet protecteur contre la MA (130).

Le tabagisme passif pourrait également jouer un rôle chez les sujets fortement exposés (131), notamment ceux présentant une atteinte vasculaire cooccurrente (132). Enfin, la survenue d'une MA chez un fumeur serait associée avec une mortalité prématurée et, conséquemment, une durée plus courte de la maladie (133). Les facteurs de confusion sont cependant nombreux concernant le tabagisme et ses multiples atteintes d'organe, en particulier vasculaires, toutes plus ou moins susceptibles de précipiter le décès des fumeurs.

Sur le plan neuropathologique plusieurs pistes commencent à être explorées afin d'expliquer les lésions histologiques habituelles de la MA. Dans un sous-groupe autopsié d'une étude portant sur le lien entre tabagisme et survenue d'une démence il est décrit un accroissement des plaques amyloïdes corrélativement à l'intensité du tabagisme (134). Des modèles animaux commencent par ailleurs à apporter quelques résultats. Les niveaux d'anti-hydroxyguanosine 8 (8-OHG, un marqueur du stress oxydant) sont ainsi retrouvés augmentés dans les régions hippocampiques de rats exposés à la fumée de tabac (135). Chez ces mêmes rats il existait une augmentation de la protéine Tau phosphorylée

⁴ Les récepteurs insuliniques sont particulièrement abondants dans les hippocampes et le cortex (122)

associée à une accumulation de bêta amyloïde, toujours dans ces mêmes régions hippocampiques. Des dysfonctionnements synaptiques étaient également remarqués.

Au total il est aujourd'hui difficile de ne pas inclure le tabagisme dans la réflexion autour des cofacteurs pouvant favoriser le développement d'une MA. Si ces résultats se confirment on peut imaginer voir apparaître la MA sur la liste des maladies à prévenir par une réduction du tabagisme, au même titre que le cancer du poumon ou la bronchite chronique obstructive post-tabagique.

II.3.2.5 Autres facteurs et comorbidités vasculaires

De nombreux autres facteurs de risque liés au système cardio-vasculaire sont associés à la MA, la plupart sont regroupés dans le Tableau 1 ci-dessous. Parmi ceux-ci on relève également les atteintes vasculaires organiques cérébrales (AVC (78), les traumatismes crâniens (136), les migraines (137), la dépression (138)), les maladies cardiaques (cardiopathie ischémique (78), arythmie (139,140)) et systémiques (athérosclérose (141)), qui se révèlent ainsi à leur tour être des facteurs de risque de MA (14). Les mécanismes liant ces facteurs à la MA sont, nous l'avons au travers des exemples des dyslipidémies, de l'HTA, du tabagisme et du diabète, complexes et non connus dans leur intégralité. Il apparaît cependant que des dégradations vasculaires structurelles et fonctionnelles sont bien présentes dans le cerveau des sujets malades, comme nous allons le voir par la suite.

<u>Mode de vie et dépendances :</u>	<u>Facteurs hémodynamiques :</u>	<u>Atteintes d'organe :</u>
Alimentation grasse (142)	Hyperviscosité sanguine (143)	AIC (78)
Faible niveau éducatif (129)	HTA (80)	AIT (144)
Tabagisme (90)	Hypotension (145)	Arythmie cardiaque / FA (140)
Trouble de l'alcoolisation (146)	<u>Facteurs métaboliques :</u>	Athérosclérose (141)
	Diabète (118)	Cardiopathie ischémique (78)
<u>Liés à l'âge :</u>	Dyslipidémies (78)	Etats dépressifs (138)
Ménopause (147)	Hyper-homocystéinémie (148)	Migraine (137)
Vieillessement (149)	Phénotype APO E4 (150)	Traumatismes crâniens (136)

Tableau 1. Facteurs de risque associés au développement d'une maladie d'Alzheimer — adapté de (14,15,81).

Ces facteurs de risque sont également des facteurs de risque cardiovasculaire ou des émanations physiopathologiques de ces derniers ou comprennent un mécanisme pathologique lié à la fonction des vaisseaux sanguins (migraines). Ils sont également tous susceptibles d'altérer la perfusion sanguine cérébrale. AIC = Accident cérébral ischémique constitué ; AIT = Accident cérébral ischémique transitoire ; HTA = Hypertension artérielle ; APO E4 = Présence de l'allèle E4 du gène de l'apolipoprotéine E (homozygotie ou hétérozygotie) ; FA = Fibrillation auriculaire ; IDM = Infarctus du myocarde. Les facteurs en italiques sont discutés individuellement plus en avant dans cette revue.

II.3.3 Les lésions cérébro-vasculaires chez les sujets Alzheimer

Chez les sujets souffrant de MA, l'étude du système cérébro-vasculaire et de ses altérations est révélatrice des enjeux vasculaires de la maladie, dans leurs aspects fonctionnels et structurels (77) et ouvre la question de la physiopathologie abordée plus loin. Les études post-mortem, depuis la description princeps d'Alzheimer (cf. supra), montrent des signes de pathologies vasculaires dans les cerveaux des sujets malades (1,151). Ces atteintes touchent tous les calibres vasculaires, depuis les gros vaisseaux du cou jusqu'aux micro-vaisseaux intra-parenchymateux.

Parmi les stigmates les plus évident d'une atteinte vasculaire sous-jacente, certains types d'accidents vasculaires cérébraux (AVC) sont très communément retrouvés en lien avec des lésions pathologiques de la MA et leur présence semble favoriser l'apparition de la maladie (152). L'étude de Rochester (cohorte suivie durant 25 ans) a par exemple révélé une incidence doublée de la MA chez les sujets ayant eu une histoire clinique d'AVC (153). Dans une autre cohorte, la présence d'AVC asymptomatiques, évalués par IRM, faisait également plus que doubler le risque de MA (154). Par ailleurs, des associations ont également été trouvées entre la présence de micro-infarctus corticaux et la MA (155). De manière remarquable dans cette autre publication, les micro-infarctus résidaient en zones de jonction, donc dans les territoires vasculaires cérébraux les plus sensibles à l'ischémie (« les derniers près »). Ces données sont en faveur d'une dysfonction vasculaire commune entre ces AVC et la présence de lésions de MA.

L'athérosclérose est une caractéristique fréquente sur les vaisseaux de large et moyen calibres comme les artères du cercle anastomotique de la base (156,157) chez les sujets souffrant de MA. Corrélativement, le risque pour la MA est trois fois plus élevé chez les sujets avec une athérosclérose sévère (158). La présence d'athérosclérose est également associée à une augmentation de la présence des plaques séniles (159) et cf. ci-dessus partie II.3.2.1.

Les vaisseaux de plus petits calibres, artérioles et capillaires (cf. infra), sont anormalement tortueux et remaniés chez les sujets MA. Il existe des signes de dégénérescence avec des vaisseaux interrompus, grêles, dont la lumière est effondrée, portant un endothélium dégénératif et dysfonctionnel (160) sur une membrane basale épaissie et chargée en dépôts amyloïdes (151,161).

Malgré tout, la physiopathologie précise de la MA est encore mal connue, les techniques d'exploration fonctionnelle actuellement disponibles ne permettant pas une investigation fine. Ces mécanismes sont complexes et leur intrication n'est pas toujours intuitive. Afin de permettre de mieux les repérer à l'échelle cellulaire et moléculaire, nous proposons dans la partie qui suit une modélisation de cette physiopathologie en référence aux données actuelles de la littérature scientifique.

II.3.4 Modélisation physiopathologique

Deux atteintes physiopathologiques vasculaires rendent bien compte des troubles et des stigmates pathologiques de la MA : il s'agit de l'hypoperfusion cérébrale chronique, quelle qu'en soit la cause, et des altérations micro-vasculaires. Des phénomènes neuro-inflammatoires et de stress oxydatif secondaires à ces atteintes potentialisent également leurs impacts. Il est fait l'hypothèse que ces atteintes sont en lien avec des facteurs de risque dont nous discutons plus haut l'épidémiologie.

II.3.4.1 Hypoperfusion cérébrale chronique

Chez l'homme, le système nerveux central consomme à lui seul environ 20% du flux sanguin pulsé par le cœur, et si cette irrigation s'arrête, les fonctions cérébrales cessent dans en quelques secondes et les neurones meurent après quelques minutes (162). La perfusion sanguine cérébrale globale diminue avec l'âge (163), il s'agit d'un phénomène du vieillissement, qui en soi ne se traduit normalement pas sur le plan clinique (Figure 3). Mais lorsque les capacités de perfusion s'altèrent davantage, sous la pression de facteurs de risque ou de comorbidités bien identifiés (hypertension artérielle, dyslipidémies, diabète, tabagisme, cardiopathie, etc.), une situation anormale d'hypoperfusion cérébrale apparaît et se peut se chroniciser (13). L'hypoperfusion cérébrale chronique (HCC) correspond dans ce cas à un état d'équilibre instable permanent entre la demande métabolique du tissu cérébral et les apports sanguins. En effet, à la manière du principe économique de l'offre et de la demande, le flux sanguin cérébral est modulé en fonction de l'appel métabolique région par région. Une augmentation de la demande métabolique doit par conséquent induire une augmentation du flux sanguin local (réponse hyperhémique) (164). On parle ainsi de l'existence d'un « couplage » au sein de l'unité neuro-vasculaire (UNV). Lorsque ce couplage ne se fait plus, ou se fait de manière dérégulée, des conséquences négatives sur la fonction neuronale commencent à se produire et peuvent, *in fine*, se traduire cliniquement par des dysfonctions cognitives (75). Comme confirmé par des modélisations animales proches de la MA, les premières détériorations cognitives apparaissant dans le cadre d'une HCC se font indépendamment de la présence de dépôts amyloïdes et en l'absence de conséquence ischémique significative (165), et ces deux anomalies apparaissent secondairement et amplifient le phénomène. Des données chez l'Homme montrent également cette primauté de la dérégulation du flux sanguin cérébral chez des individus à haut risque de MA, avant l'apparition des signes cliniques, de l'atrophie cérébrale ou des dépôts amyloïdes (48,83,166,167).

Sur le plan physiopathologique, les répercussions tardives de l'HCC peuvent être comparées à une « crise énergétique » de l'UNV (168) et (Figure 4). La réduction chronique des apports en glucose et en O₂ dans les cellules nerveuses se manifeste, dans un premier temps et lorsqu'elle est modérée, par

une limitation de l'anabolisme cellulaire, et donc de la synthèse protéique. Les neurones sont intacts mais leurs fonctions sont moins bien assurées, ce qui peut se traduire cliniquement par une moins bonne efficacité cognitive (stades des troubles cognitifs légers et des prodromes démentiels). Aux stades ultérieurs de l'HCC on observe une diminution de l'utilisation puis de la synthèse de l'adénosine triphosphate (ou ATP, le principal stock énergétique de la cellule), ainsi qu'une diminution de la capacité à générer des potentiels d'action (169,170). Face à une pénurie énergétique, la cellule doit alors profondément modifier son métabolisme afin de préserver au maximum sa survie. Il se produit un arrêt des processus anaboliques, une inhibition du métabolisme aérobie mitochondrial et une activation de la glycolyse anaérobie (73). Cela s'accompagne d'une accumulation de dérivés réactifs de l'oxygène (DRO), relâchés par les mitochondries. Les DRO sont des molécules qui participent à la fois aux processus de signalisation cellulaire et de l'induction mitotique mais qui peuvent également conduire à la mort cellulaire lorsqu'ils sont en excès (171,172), via le phénomène du stress oxydatif (173). Les DRO menacent dans ce cas les neurones mais également les autres compartiments de l'UNV, dont les cellules endothéliales, et ils provoquent un phénomène d'activation des plaquettes sanguines (170). Le stress oxydatif réduit les effets du monoxyde d'azote (NO), un composé vasodilatateur et inhibiteur de l'agrégation plaquettaire (174). On est donc face à un processus pathologique auto-entretenu.

Du fait de la transition vers un métabolisme anaérobie, le pH varie, et avec lui le bilan hydro-électrolytique global de la cellule. Il en résulte l'apparition d'œdème et de lésions de la substance blanche, ce qui peut rendre compte de lésions fréquemment observées en imagerie cérébrale chez les patients Alzheimer (175). L'augmentation de l'APP et l'accumulation de peptides A β consécutive à l'hypoxie cellulaire est bien décrite et supportée par de nombreux modèles (176–178). Sur le plan moléculaire, un facteur intracellulaire libéré en réponse à l'hypoxie, le HIF-1 α (Hypoxia-inducible factor 1 α) est très susceptible de se lier avec les régions promotrices du gène BACE1 (gène codant pour la β -sécrétase, cf. supra) et d'augmenter sa transcription (179). Cela favoriserait la voie du clivage β de l'APP et donc la production de peptides A β (180). Les peptides A β seraient moins activement dégradés que d'ordinaire par diminution de la concentration en metalloprotéases dans le cerveau en condition hypoxique (181). En dehors des plaques séniles et des oligomères solubles que nous avons décrits plus haut, il existe également une accumulation de peptides A β dans la paroi des artères de petit et moyen calibre du cortex et des leptoméniges (angiopathie amyloïde). Cela rigidifie et fragilise (risque de saignements) les petits vaisseaux et accentue l'emballement pathologique vasculaire (182).

Afin de compléter le tableau histopathologique de la MA, l'hypoxie favorise en parallèle l'hyperphosphorylation de la protéine Tau (183,184) entraînant (185) l'effondrement des structures microtubulaires nécessaire au transport axonal (186,187) et l'apparition de lésions de dégénérescence neurofibrillaire (188).

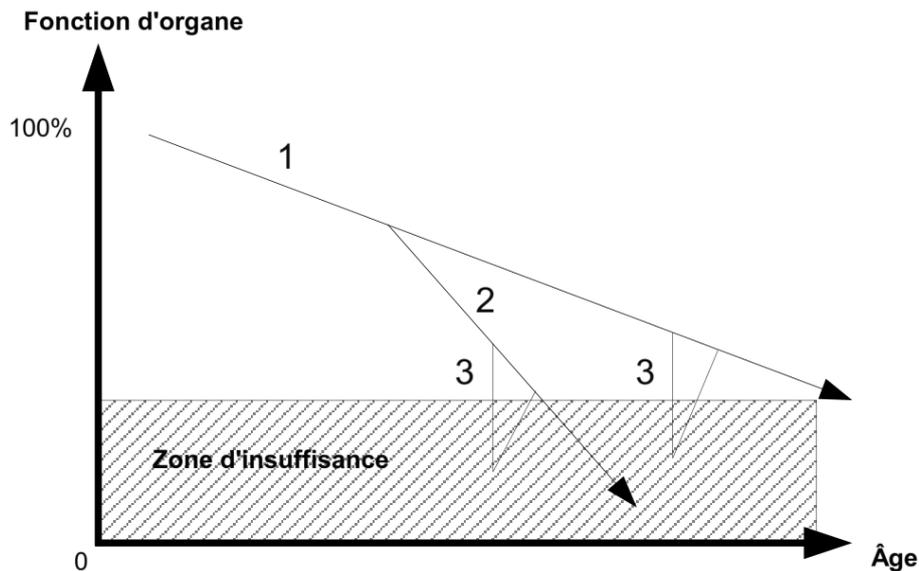


Figure 3. Le modèle de la décompensation fonctionnelle de la personne âgée, d'après JP Bouchon (189)

Ce modèle s'applique particulièrement bien au vieillissement cérébro-vasculaire normal et pathologique. La trajectoire 1 représente les effets de l'âge sur l'organe ou la fonction d'organe (dans notre cas, la perfusion vasculaire cérébrale). La zone d'insuffisance, hachurée, correspond au stade de la maladie chronique installée (ex : démence). On constate que, malgré une décroissance linéaire, la trajectoire 1 ne rejoint pas la zone d'insuffisance avant la fin de la vie. La trajectoire 2 est celle prise par les sujets présentant une atteinte chronique de l'organe considéré (ex : atteinte du système vasculaire par une hypertension artérielle). Les atteintes du type de la trajectoire 2 peuvent être longtemps infra-cliniques (ex : situation d'hypoperfusion cérébrale chronique sur athérosclérose) ou être révélées prématurément à la faveur d'un trouble plus aigu représenté par les événements 3 (ex : accident vasculaire cérébral).

II.3.4.2 Atteinte de la micro-vascularisation cérébrale

Des données suggèrent que le phénomène d'HCC (décrit ci-dessus) est sous-tendu et/ou amplifié par l'atteinte plus directe des structures micro-vasculaires cérébrales, ce qui est constaté dans la MA (190,191). On regroupe sous le terme micro-vasculaire les vaisseaux sanguins dont la lumière s'étend de 7 μm (soit le diamètre d'un globule rouge) à 100 μm (192). On appelle microcirculation la perfusion sanguine qui y est liée. En raison de leur extension dans tout le corps humain, les micro-vasseaux s'étirent sur une longueur considérable dans un volume restreint. Au niveau cérébral, on estime par exemple la longueur totale des capillaires (les plus petits de ces vaisseaux) à environ 650 km et leur surface totale à environ 12 m^2 (193). La microcirculation impose en conséquence une résistance importante au flux artériel d'amont (190). Ces premières caractéristiques font des micro-vasseaux un lieu de prédilection pour des dysfonctionnements et maladies associés à une HCC.

Les structures micro-vasculaires les plus directement en contact avec les autres composants de l'UNV sont les capillaires cérébraux (diamètre < 10 µm). Il s'agit de structures tubulaires dont la paroi (environ 1 µm d'épaisseur) est constituée d'une seule couche de cellules endothéliales (ou endothélicytes) étroitement reliées entre elles par des jonctions serrées⁵ et reposant sur une membrane basale. Contrairement aux artères de calibre supérieur, les capillaires ne disposent pas de couche musculaire lisse sous-endothéliale. A leur niveau, la fonction contractile (194) et de soutien anatomique est assurée par les péricytes⁶ (ou cellules de Rouget), qui ensèrent à intervalles irréguliers la structure vasculaire (190,196). L'endothélium des capillaires cérébraux est continu et étanche⁷ (en raison de la présence des jonctions serrées), et constitue donc une barrière entre la circulation sanguine systémique et les cellules cérébrales de l'UNV : la barrière hémato-encéphalique (BHE) (197). Cette barrière protège l'environnement hautement spécialisé du système nerveux central du métabolisme périphérique (198). Au-dessus de ces structures, tout au long des capillaires s'apposent les pieds astrocytaires, qui complètent l'édifice (199). La densité en capillaires est corrélée à l'activité des régions cérébrales qu'ils irriguent (200), et est donc proportionnelle au flux sanguin local, selon le principe du couplage neuro-vasculaire décrit plus haut.

Des altérations et une raréfaction des capillaires et des structures associées décrites ci-dessus sont quasi systématiquement retrouvées à l'examen des cerveaux de sujets qui ont souffert de la MA (190,201). Ces altérations se font, comme pour tous les vaisseaux, sous la pression des facteurs de risque cardio-vasculaire, dont les implications individuelles sont détaillées plus haut. Sur le plan structurel, les vaisseaux finissent par perdre la régularité de leur circonférence (190), ce qui doit perturber le flux sanguin qui les traverse et donc l'apport en O₂ et glucose aux cellules. Au cœur de ce phénomène, et sous l'influence de l'hypoxie (202,203) l'intégrité de la BHE est menacée. Le nombre de jonctions serrées diminue (198) et des solutions dans la continuité de la BHE peuvent se produire. Une des caractéristiques les plus évidentes de la rupture de la BHE concerne l'apparition de micro-saignements⁸, ce qui conduit à l'accumulation extravasculaire d'hématies et de substances circulantes habituellement absentes du parenchyme cérébral. Il en résulterait également un défaut de clairance des peptides Aβ, renforçant leur accumulation dans le cerveau des malades (83,204). Ce défaut de

⁵ Les jonctions serrées ou zonula occludens sont des zones d'adhérence imperméables entre 2 cellules qui empêchent le passage intercellulaire de molécules.

⁶ Les péricytes sont des cellules qui se raréfient avec l'âge (195).

⁷ Dans d'autres parties du corps, on trouve des capillaires fenêtrés (endothélium non étanche) et discontinus (endothélium et membrane basale discontinus) afin de permettre le passage des différentes substances, comme dans les glandes, les villosités intestinales, la rate, etc.

⁸ Le terme de micro-saignements est ici utilisé à visée didactique, il n'est pas employé ici comme synonyme des « microbleeds » visibles en IRM T2* dans le cadre d'une angiopathie amyloïde ou d'athérosclérose artériolaire qui ne sont pas nécessairement associées à la MA (175).

clearance de l'A β a été mis en évidence par des mesures intraveineuses et du liquide cérébro-spinal (205) chez les sujets souffrant de MA (206).

La dégradation des hématies extravasculaires conduit à l'accumulation de fer dans le tissu cérébral (207). Les dépôts de fer dans le système nerveux sont en cause dans les processus toxiques du stress oxydatif via la génération de DRO selon la réaction de Fenton⁹ (208). Ils ont également été associés aux peptides A β . Les propriétés anti-oxydantes et de réduction du potentiel d'oxydo-réduction du fer des peptides A β sont largement débattues dans la littérature (65,66,208). Cela pourrait conforter l'hypothèse d'un effet « cicatrisant » initial de ces peptides et/ou d'une aggravation secondaire par emballement du stress oxydatif (209).

La présence anormale, en dehors des capillaires endommagés, de protéines sériques comme l'albumine, peut de son côté, provoquer par effet osmotique une sortie d'eau plasmatique des vaisseaux devenus perméables. Cette génération d'œdème va à l'encontre de la pression de perfusion locale et induit une zone d'hypoperfusion, avec toutes les conséquences qui ont été décrites plus haut (83). L'accumulation d'autres substances telles que la plasmine¹⁰ et la thrombine¹¹ va avoir en parallèle un effet amplificateur sur la dégradation de la BHE (212). De plus il a été montré que ces protéines, comme d'autres facteurs de la coagulation (213), peuvent être médiateurs d'une neurotoxicité (214–217), et accompagner des processus inflammatoires également délétères pour l'UNV.

⁹ $\text{Fe}^{2+} + \text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow \text{Fe}^{3+} + \text{OH}^- + \cdot\text{OH}$ où $\cdot\text{OH}$ = radical hydroxyl

¹⁰ Enzyme protéolytique impliquée dans la fibrinolyse (210).

¹¹ Enzyme déclenchant la cascade de la coagulation (211).

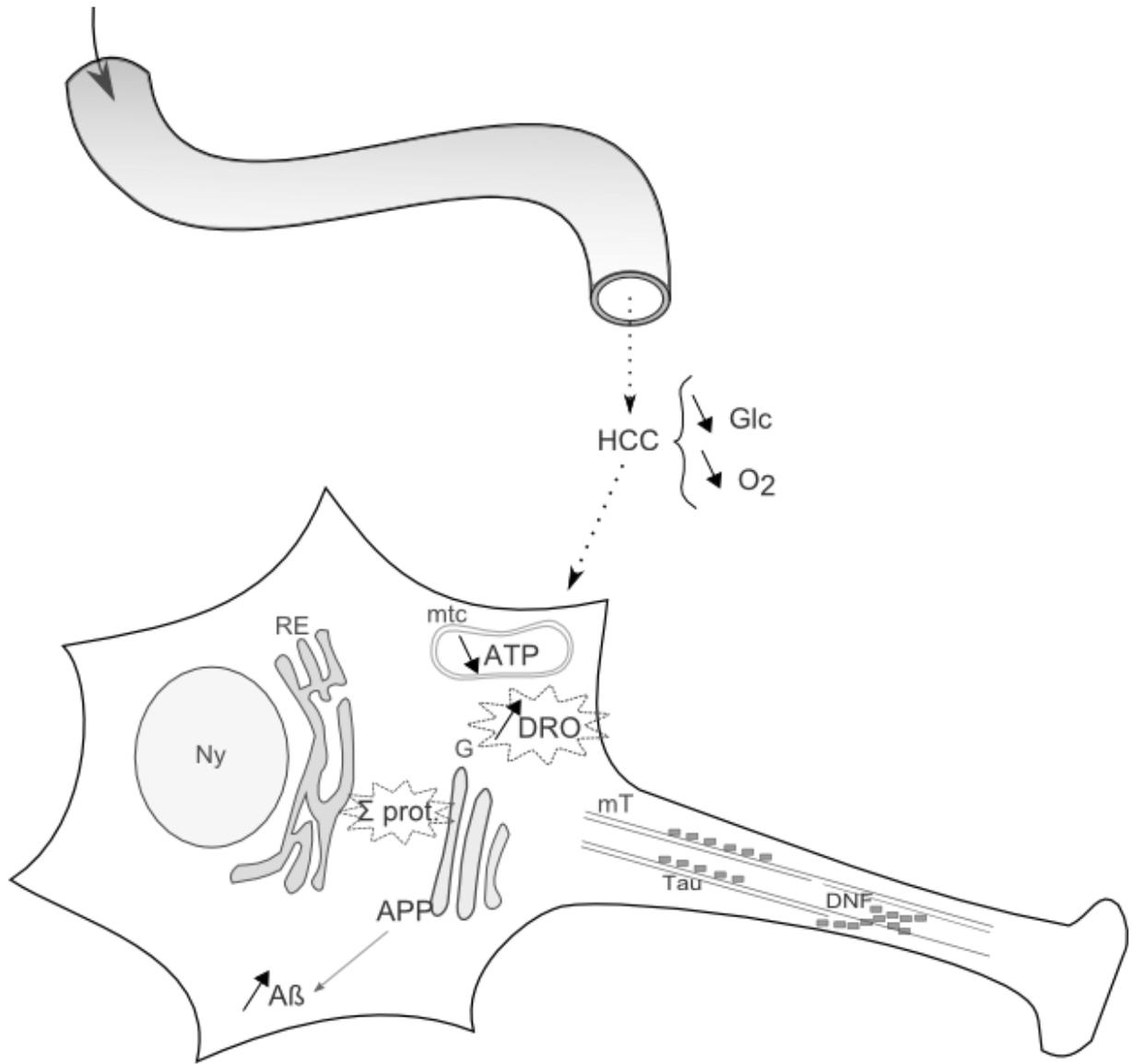


Figure 4. Le modèle de la crise énergétique du neurone. Adapté de (168). En raison d'une hypoperfusion chronique, il se produit une diminution durable des apports en oxygène et glucose aux cellules cérébrales. La cellule, pour survivre, doit adapter son métabolisme en conséquence. Les ressources énergétiques en ATP s'épuisent rapidement. Le décalage vers un métabolisme anaérobie entraîne la formation de dérivés réactifs de l'oxygène et de stress oxydant. La synthèse et le clivage protéique sont altérés, ce qui conduit notamment à l'accumulation de peptides bêta-amyloïdes et à la déstructuration des microtubules. Des lésions de dégénérescence neurofibrillaire s'accumulent dans la cellule, à la faveur d'une hyperphosphorylation de la protéine Tau en condition hypoxique. Les perturbations du transport axonal favorisent la dysfonction cellulaire en empêchant la bonne circulation de facteurs trophiques. L'ensemble du phénomène a tendance à s'auto-amplifier avec le temps jusqu'à la décompensation fonctionnelle irrécupérable voire la dégénérescence cellulaire. HCC = Hypoperfusion cérébrale chronique ; Glc = Glucose ; O₂ = Dioxygène ; ATP = Adénosine triphosphate ; mtc = mitochondrie ; Ny = Noyau ; APP = Protéine précurseur de l'amyloïde ; RE = Réticulum endoplasmique ; G = Appareil de Golgi ; Σ prot. = synthèse protéique altérée ; mT = microtubule ; DNF = Dégénérescence neurofibrillaire ; DRO = dérivés réactifs de l'oxygène.

II.3.4.3 Atteinte vasculaire et processus inflammatoires

Sur le plan systémique, l'inflammation vasculaire est étroitement liée au développement des lésions d'athérosclérose (77) et fait donc partie des processus favorisant l'HCC.

Des marqueurs de l'inflammation sont également retrouvés en abondance dans les zones pathologiques des cerveaux de personnes ayant souffert de la MA, ce qui témoigne de l'activation astrocytaire et de l'activation de la microglie (les macrophages résidents du système nerveux central) (218). Des processus inflammatoires pourraient donc intervenir dans la physiopathologie vasculaire de la MA (77). L'extravasation de protéines et facteurs neurotoxiques et inflammatoires est suspectée d'être en partie secondaire à la dégradation des structures vasculaires, notamment celles intervenant dans la BHE et participant au complexe de l'UNV (83). Parmi les facteurs pro-inflammatoires et effecteurs de la réponse inflammatoire retrouvés au niveau micro-vasculaires dans les cerveaux de MA figurent le TNF (tumoral necrosis factor), le TGF (transforming growth factor), des interleukines, des chimiotactines, des prostaglandines, des metalloprotéases, et des protéines de l'adhésion leucocytaire (77,83). Les processus inflammatoires cérébraux, tout comme les altérations micro-vasculaires et les phénomènes hypoxiques qu'ils accompagnent, débutent probablement bien avant l'apparition des stigmates classiques de la MA (fibrilles amyloïdes et dégénérescence neurofibrillaire) (219).

II.4 Conclusions de la première partie

Les données épidémiologiques, expérimentales et physiopathologiques sont aujourd'hui nombreuses en faveur de l'hypothèse vasculaire de la MA. Il est désormais possible de la considérer comme une alternative valable à la théorie de l'initiation amyloïde de la maladie, celle-ci souffrant de plusieurs contre arguments de poids.

Nous avons vu que les anomalies responsables du développement de la MA (et probablement d'autres démences apparentées) débutaient des années avant le début clinique de la maladie. Il s'agit là d'une opportunité pour le développement de procédures préventives et, pourquoi pas, curatives. Les cibles thérapeutiques identifiées par le biais de ce modèle sont nombreuses et on dispose déjà pour la plupart d'entre elles de médicaments efficaces, notamment en ce qui concerne la lutte contre les FDRCV. Mais on pourrait également envisager de favoriser l'angiogenèse cérébrale au moyen de diverses techniques (certains ont évoqué l'utilisation de facteurs de croissance, les cellules souches, de progéniteurs des cellules endothéliales ou encore les techniques chirurgicales de reperfusion) (15). Cela pourrait permettre de récupérer la situation avant que la dysfonction des UNV en situation d'HCC ne soit irréversible.

Dans un cas comme dans l'autre, les espoirs d'innovations sont nombreux et la recherche stimulante. Il ne fait aucun doute que de nombreux développements expérimentaux sont donc encore à attendre, qu'il s'agisse de préciser la physiopathologie de la maladie ou de développer des molécules avec des effets plus spécifiquement ciblées sur les structures vasculaires cérébrales et sur la fonction des microvaisseaux. Les espoirs déçus des recherches thérapeutiques s'appuyant sur l'hypothèse amyloïde pourraient donc bien se régénérer à la faveur d'un changement de paradigme pour le modèle vasculaire (8).

Cependant, la physiopathologie de la MA est complexe. Il reste encore à préciser les mécanismes impliqués dans ces processus. Le développement d'outils d'imagerie cérébrale évaluant précisément le fonctionnement cérébrovasculaire pourrait permettre de combler ces lacunes et d'avancer dans la compréhension de la physiopathologie impliquée dans la maladie. C'est précisément l'objet de l'étude pilote que nous présentons en deuxième partie que d'évaluer la faisabilité dans la caractérisation des MA d'un outil puissant d'exploration de la physiologie cérébrovasculaire : la mesure ultrasonique de la pulsatilité cérébrale.

III Étude pilote expérimentale

III.1 Introduction

III.1.1 Raisonnement, hypothèses et objectifs

La physiopathologie de la MA est complexe et demeure mal connue (8). Récemment, une des hypothèses dominantes dans la MA, l'hypothèse amyloïde, invoquant la neurotoxicité des dépôts ou des oligomères de peptides A β , a été confronté aux échecs des essais cliniques des molécules anti-amyloïde (13,64,70). Dans ce contexte, des modèles explicatifs alternatifs ou complémentaires commencent à être privilégiés par certains chercheurs. C'est notamment le cas du modèle vasculaire qui est décrit en première partie de ce mémoire de thèse. Les données épidémiologiques recueillies depuis une trentaine d'années montrent en effet une association très forte entre les facteurs de risque cardio-vasculaire, les atteintes du système vasculaire cérébral, et la MA (14,75,114). Il a notamment été montré que les atteintes vasculaires précédaient l'installation des troubles cognitifs et étaient des facteurs d'aggravation au cours de l'évolution de la maladie (15,77,83,168,191). Le modèle vasculaire suppose l'existence de modifications cérébrovasculaires complexes caractérisées par une altération chronique de la perfusion cérébrale survenant bien en amont des premier troubles cliniques et qui serait au cœur de la physiopathologie des formes sporadiques de MA. Ce modèle est sous-tendu par une diminution chronique des apports en glucose et dioxygène aux cellules cérébrales, aboutissant à une situation de dérèglement énergétique du neurone (168). Cela s'accompagne de processus inflammatoires et de stress oxydant, conduisant progressivement à la neurodégénération (83).

Les techniques d'imagerie les plus fréquemment utilisées dans le bilan diagnostique d'une MA, comme l'imagerie par résonance magnétique nucléaire (IRM) ou la tomographie d'émission monophotonique (TEMP) (220), permettent de mettre en évidence certains marqueurs de ces processus. L'IRM peut par exemple montrer, en dehors de l'atrophie (cf. (175) pour revue), des raréfactions de la substance blanche sous forme de plages hyperintenses en T₂ (221). Ces hyperintensités de la substance blanche (HSB) ne sont pas spécifiques de la MA car elles sont très fréquentes avec l'avancée en âge, mais elles témoignent cependant probablement d'une atteinte microvasculaire sous-jacente déjà étendue (175,222). La TEMP permet la visualisation de zones d'hypoperfusion dont l'interprétation topographique, conjointement aux données cliniques, peut parfois prédire l'évolution d'un trouble cognitif léger vers la démence (223). Si elles mettent donc bien en évidence les stigmates d'une hypoperfusion chronique, ces techniques sont toutefois limitées par

une mise en œuvre lourde et parfois contraignante pour le patient, par leur coût élevé et leur faible disponibilité.

Une nouvelle technique échographique de mesure des mouvements tissulaire (*Tissue Pulsatility Imaging – TPI*), qui a été développée récemment à l’université de Washington (États-Unis) (21,22), pourrait compléter ces approches. L’application de cette technique à la mesure des déplacements périodiques du parenchyme cérébral permettrait en effet une approche originale, précise (22) et peu coûteuse des variations de la vascularisation de cet organe (20). D’un point de vue physiologique, le déplacement naturel du tissu cérébral est le reflet de la capacité des artères cérébrales à se dilater et à se contracter au cours du cycle cardiaque (224–226). Lors de la phase systolique du cycle cardiaque l’afflux sanguin artériel cérébral supplante transitoirement la capacité de compliance du système capillaire et le drainage veineux cérébral. Il en résulte une légère expansion du volume cérébral total, de l’ordre du pourcent (22). Lors de la phase diastolique du cycle cardiaque, le drainage s’amplifie et le système cérébrovasculaire retourne à l’équilibre (Figure 5). La répétition dans le temps de ce processus caractérise la pulsatilité naturelle du cerveau. En raison de la place prépondérante du système vasculaire artériel dans ce phénomène, il est fait l’hypothèse que les variations dans la pulsatilité du parenchyme cérébral soient un reflet indirect de la qualité de la perfusion cérébrale (20) et de la régulation de l’activité cérébrovasculaire (21) dans la zone étudiée par la méthode. Dans une première étude conduite par notre équipe et réalisée chez des sujets diabétiques de type 2 de plus de 50 ans, la pulsatilité cérébrale maximale s’était révélée significativement diminuée chez des sujets dépressifs comparativement aux sujets non dépressifs (20). Ces premiers résultats suggéraient un lien entre dépression et altération du débit sanguin cérébral caractérisable par TPI. De manière similaire à la MA, certaines formes de dépression tardive sont en effet suspectées d’être sous-tendues par une altération cérébrovasculaire (227).

L’objectif principal de notre étude était de comparer la pulsatilité cérébrale mesurée par TPI entre un groupe de sujets Alzheimer au stade léger et un groupe de sujet témoins. Nous souhaitons ainsi vérifier l’hypothèse de l’existence d’un profil de pulsatilité cérébrale préférentiellement associé à la MA au stade léger. Nous avons également recherché une association entre la charge des HSB mesurée par IRM et la pulsatilité cérébrale mesurée par TPI dans la mesure où les HSB sont supposées être des marqueurs visibles d’une pathologie cérébrovasculaire étendue (222).

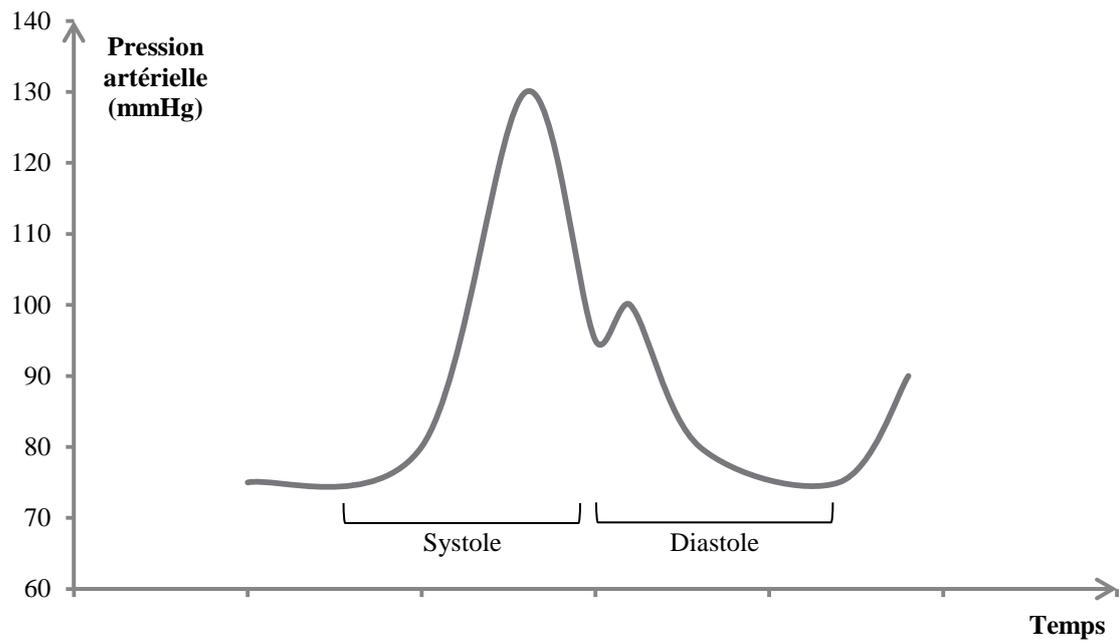


Figure 5. Illustration de l'évolution de la pression artérielle intracérébrale en fonction du temps au cours d'un cycle cardiaque.

III.1.2 Caractéristiques de l'étude

Cette étude pilote physiopathologique s'est appuyée sur les données d'une étude de physiopathologie transversale et mono-centrique actuellement en cours au CHRU de Tours et portant sur le rôle des lésions de leucoaraïose dans les troubles de la marche des sujets atteints de MA au stade léger (étude IMMA – publication à venir). Le présent protocole ancillaire a été totalement intégré à cette étude et participera à en enrichir les résultats.

III.1.3 Avis du comité d'éthique

Déclaré au titre d'une modification substantielle d'essai clinique ne portant pas sur un produit de santé, le protocole de cette étude a bénéficié : 1) d'un avis favorable du Comité de Protection des Personnes (Annexe 1) de Tours, Région Centre, et 2) d'une autorisation de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (Annexe 2).

III.2 Matériels et méthodes

III.2.1 Sujets

Dix-neuf sujets ont été recrutés par l'intermédiaire des consultations mémoire du Centre Mémoire de Ressource et Recherche (CMRR) du centre hospitalier régional universitaire (CHRU) de Tours. Tous les sujets étaient des femmes, à la fois par soucis d'homogénéité et parce que les atteintes cérébrovasculaires liées à l'âge se constituent et évoluent de façon différente chez les femmes par rapport aux hommes d'âge équivalent (228). Tous les sujets avaient entre 65 et 85 ans, devaient avoir des capacités visuelles, auditives (appareillage autorisé) et une expression orale ou écrite suffisante pour la réalisation convenable des tests. Chaque participante devait signer les formulaires de consentement éclairé de participation à l'étude (Annexes 3 et 4) et être affiliée à un régime de sécurité sociale.

Les sujets du groupe MA au stade léger (n=9) répondaient aux critères du NINCDS-ADRDA pour la MA (229) et avaient un score au MMSE (230) compris entre 18 et 26.

Les témoins du groupe contrôle (n=10) ont été recrutés sur la base du volontariat, par voie d'affichage et parmi les conjoints des patients suivis au CMRR. Il s'agissait de sujets ne répondant pas aux critères NINCDS-ADRDA pour la MA, avec un score MMSE supérieur à 26, vivant à domicile et avec une échelle de Lawton (évaluation des activités instrumentales de la vie quotidienne) inférieure à 1 (231).

Les critères de non inclusion communs à tous les participants, étaient les suivants : un antécédent d'accident vasculaire cérébral, une acuité visuelle $< 2/10$ aux deux yeux, une mauvaise maîtrise de la langue française orale ou écrite, toute affection médico-chirurgicale aiguë datant de moins de 3 mois, une malnutrition ou une dénutrition avec un indice de masse corporel $< 21 \text{ kg.m}^{-2}$, une pathologie cardiovasculaire et/ou respiratoire invalidante (hypotension, arythmie, insuffisance cardiaque ou respiratoire), la prise d'antalgiques centraux (opioïdes), un épisode dépressif évolutif (critères DSM-IV-TR (232)), une leucoencéphalopathie non vasculaire connue (toxique, infectieuse, inflammatoire, tumorale), une contre-indication à la réalisation d'une IRM (pacemaker ou défibrillateur implantable, valves cardiaques ou clips ferromagnétiques, corps étrangers métalliques notamment intraoculaires, valves de dérivation, neurostimulateur, pompe implantable, prothèse orthopédique non compatible, implant cochléaire, claustrophobie), une patiente sous tutelle ou curatelle. Les sujets ne devaient pas avoir reçu ou recevoir actuellement de traitements anticholinestérasiques ou de mémantine pour être inclus.

III.2.2 Evaluation clinique

Tous les sujets ont bénéficié d'une évaluation clinique lors d'une consultation médicale préliminaire au CMRR du CHRU de Tours. Les données suivantes étaient recueillies par un clinicien investigateur : âge, antécédents, traitements médicamenteux en cours, pression artérielle de repos, repérage des contre-indications à l'inclusion dans l'étude (cf. supra). Une évaluation globale des fonctions cognitives était ensuite réalisée par la passation du MMSE (230) dans la version française du groupe de recherche et d'évaluation cognitive (GRECO) et par la passation de l'échelle MoCA en version française. L'échelle MoCA (Montreal Cognitive Assessment) est un test structuré rapide d'évaluation cognitive. Elle est cotée sur 30 points et évalue la mémoire à court terme, le rappel différé, les capacités visuo-spatiales, les fonctions exécutives, le langage et l'orientation (233).

Les informations relatives au déroulement de l'étude étaient remises au sujet ainsi que le formulaire de consentement et la date de leur convocation pour la journée de tests.

L'ensemble des tests cliniques et les examens d'imageries ont été réalisés sur une journée de 9h30 à 15h00. La participante ainsi que ses proches était accueillis et pris en charge au sein du centre d'investigation clinique (CIC) 202 du CHRU de Tours par une infirmière coordonnatrice assistante de recherche.

III.2.3 Mesure de la pulsatilité cérébrale

III.2.3.1 Matériel

Les mesures de la pulsatilité naturelle du tissu cérébral ont été réalisées au moyen d'un échographe Acuson Antares ® de Siemens healthcare (Paris, France). Les acquisitions transcраниennes ont été réalisées avec une sonde d'échographie multiéléments de fréquence centrale de 2 MHz et d'angle de champ de 90° (PX4-1 phased-array de Siemens healthcare (Paris, France)). La sonde était soutenue en position sur la zone d'intérêt (cf. procédure) au moyen d'un casque de maintien adaptable avec contrepoids. Du gel échographique était appliqué entre la sonde et la peau afin d'éviter une atténuation du signal ultrasonore. L'échographe était utilisé en mode recherche (Axius direct™ ultrasound research interface), permettant d'accéder aux données brutes : les lignes radiofréquences (beam-formed radiofrequency data ou RF). Les données de l'échographe ont été transférées et analysées sur un ordinateur individuel en utilisant le logiciel MATLAB (The Mathworks, Inc., Natick; MA; USA) au moyen d'algorithmes propriétaires dont les principes sont décrits en (20).

III.2.3.2 Procédure

L'acquisition des séquences ultrasoniques a été réalisée par un biophysicien exercé à la technique. Les sujets ont été installés en décubitus dorsal strict durant l'ensemble de la procédure afin d'assurer la comparabilité avec les conditions de l'examen IRM. Les sujets reposaient sur une table d'examen confortable avec la consigne de se détendre, de respirer calmement et de ne pas bouger durant les mesures. La sonde, solidaire d'un casque de maintien, était positionnée en région temporale droite, verticalement à la surface du crâne, au niveau fosse acoustique droite (234). Un repérage écho-doppler permettait de s'assurer que la coupe analysée passait par le polygone de Willis et comprenait l'artère cérébrale moyenne droite. Une fois la sonde en place et verrouillée en position grâce au casque de maintien, les acquisitions étaient ensuite réalisées en mode B à l'aide de l'interface de recherche, dans un plan axial immédiatement au-dessus du polygone de Willis (Figure 6). Pour chaque sujet le protocole consistait en 7 acquisitions de 6 s chacune. La profondeur d'acquisition s'étendait de 1.5 cm jusqu'à 10 cm de la surface de la sonde avec un angle d'exploration de 90°. Le taux de rafraîchissement était fixé à 30 images/s pour chaque acquisition de 6 s soit 180 images par acquisition (résolution temporelle : une image toutes les 33 ms) pour un total de 1260 images par sujet. Comparativement à l'IRM qui est également utilisé dans cette étude, la TPI ne restitue pas d'images fidèles sur le plan anatomique. Cependant la TPI a été développée pour explorer les mouvements de larges portions du parenchyme cérébral et elle le fait avec des résolutions spatiale (0.5 mm de résolution axiale avec une précision micrométrique) et temporelle (33 ms) bien supérieures à celles qui pourraient être obtenues en utilisant l'IRM seule (respectivement 1 mm et 1 s dans le meilleur des cas).

Chaque image est constituée de 112 lignes RF et a été divisée en régions élémentaires (RE). Des algorithmes d'inter-corrélation comparaient ensuite les différentes RE de l'image à différents instants de l'acquisition afin de détecter les décalages temporels traduisant les déplacements du parenchyme cérébral (235). Ce processus a été répété sur chacune des RE et des images. Il était ainsi obtenu une estimation de la composante centripète du déplacement du tissu cérébral dans la boîte crânienne. Avec un taux de chevauchement de 80 % entre chaque RE, la résolution axiale de la technique est de 0.5 millimètres. Un filtre passe-bande était ensuite appliqué pour ôter les déplacements parasites. Le point de coupure inférieur du filtre était fixé à 0.75 Hz pour éliminer les mouvements lents de la respiration. Le point de coupure supérieur était fixé à 5 Hz pour éliminer les mouvements musculaires rapides des globes oculaires (Figure 7). Les variables suivantes ont été recueillies :

- TPI_Max : La pulsativité maximale moyenne du tissu cérébral sur l'ensemble des acquisitions pour un sujet, en μm

- TPI_Mean : La pulsativité moyenne globale du tissu cérébral sur l'ensemble des acquisitions pour un sujet, en μm
- TPI_Med : La pulsativité médiane moyenne du tissu cérébral sur l'ensemble des acquisitions pour un sujet, en μm
- TPI_Sd : l'écart-type de l'ensemble des pulsativités maximales sur les 7 acquisitions de 6 secondes par sujet. Représente la régularité des mouvements pulsatiles.



Figure 6. Représentation schématique de la zone de mesure échographique sur une coupe axiale en imagerie par résonance magnétique nucléaire T1. La zone blanche (z) est une illustration de la fenêtre de tir des ultrasons par la sonde (s). Le casque de support n'est pas représenté ici.

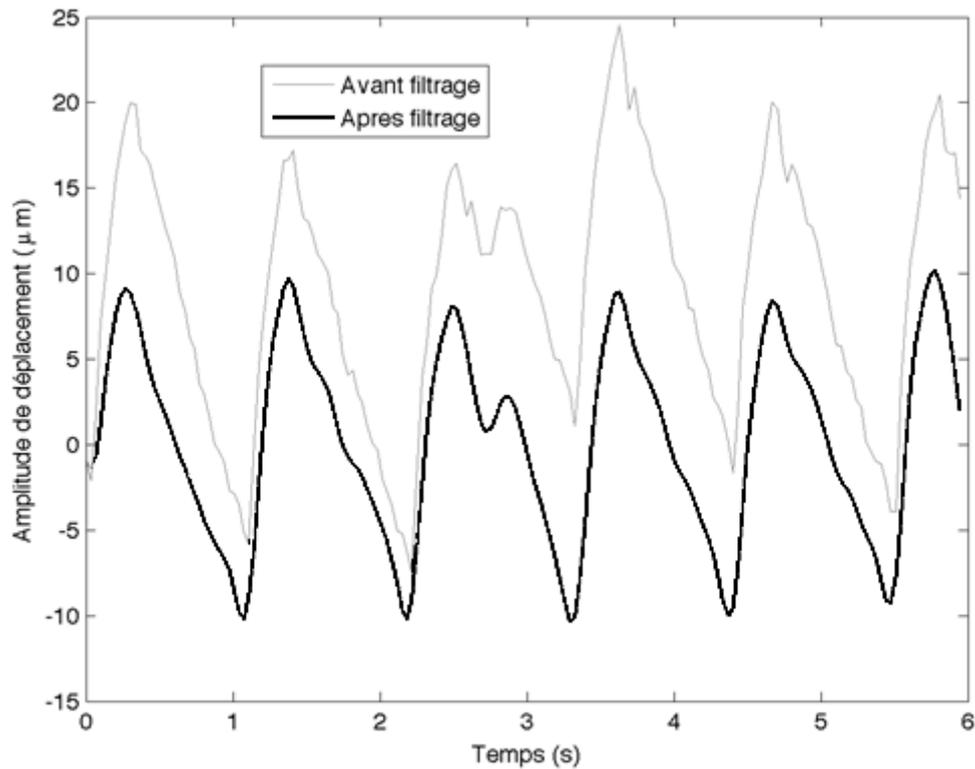


Figure 7. Application d'un filtre numérique [0.75, 5 Hz] afin de s'affranchir des mouvements organiques parasites. La courbe supérieure et la plus irrégulière est la courbe de pulsativité avant filtrage.

III.2.4 Hyper-signaux de la substance blanche

III.2.4.1 Matériel

Tous les examens d'IRM ont été réalisés sur un appareil 1.5 tesla General Electric HDx (GE Medical System) du service de neuroradiologie du CHRU de Tours, sous le contrôle d'un neuroradiologue sénior.

III.2.4.2 Procédure

Les séquences IRM suivantes ont été utilisées pour chacun des sujets inclus : Fluid-Attenuated Inversion Recovery (FLAIR) (temps de répétition entre deux impulsions de 90° [TR] = 10000 ms, temps d'écho entre l'impulsion de 90° et l'écho [TE] = 140 msec, temps d'inversion [TI] = 2200 ms, nombre d'excitation [NEX] = 1) et fast-spin echo T2 (TR = 3500 ms, TE = 102 msec, NEX = 2),

images acquises dans le plan axial. L'épaisseur des coupes était de 5 mm, l'espace inter coupe d'1 mm, le champ de vue de 22 × 22 cm et la matrice d'acquisition de 256 × 256. Une acquisition volumique 3D en T1 a été faite en séquence Inversion Recovery - fast SPGR (TR = 10 ms, TE = Min, TI = 600 ms, angle de bascule = 10°, NEX = 1 ; champ de vue = 24x24, épaisseur des coupes = 1,3 mm, nombre de sections = 124, matrice d'acquisition = 256x256). Aucune des séquences employées ne nécessitait l'injection d'un produit de contraste. L'ensemble de l'examen durait une trentaine de minutes, et s'effectuait en position allongée, la tête dans une antenne IRM.

La volumétrie totale en cm³ des HSB a été réalisée par un neuroradiologue en utilisant le logiciel MRIcro® (<http://www.cabiatl.com/micro/micro/index.html>) sur les séquences FLAIR. Trois régions d'intérêt étaient placées manuellement dans la substance blanche saine afin d'obtenir une intensité moyenne. Le niveau de seuillage choisi correspondait à la moyenne + 3 déviations standard. Par la suite la région péri ventriculaire située à un centimètre autour des ventricules était détournée manuellement. Ce détournement manuel concernait également les régions frontales, pariétales, temporales, occipitales, des noyaux gris centraux et infratentorielle (Figure 8). Le seuillage était par la suite appliqué permettant d'obtenir une cartographie des HSB. Une inspection visuelle sur chaque coupe permettait d'éliminer les lacunes.

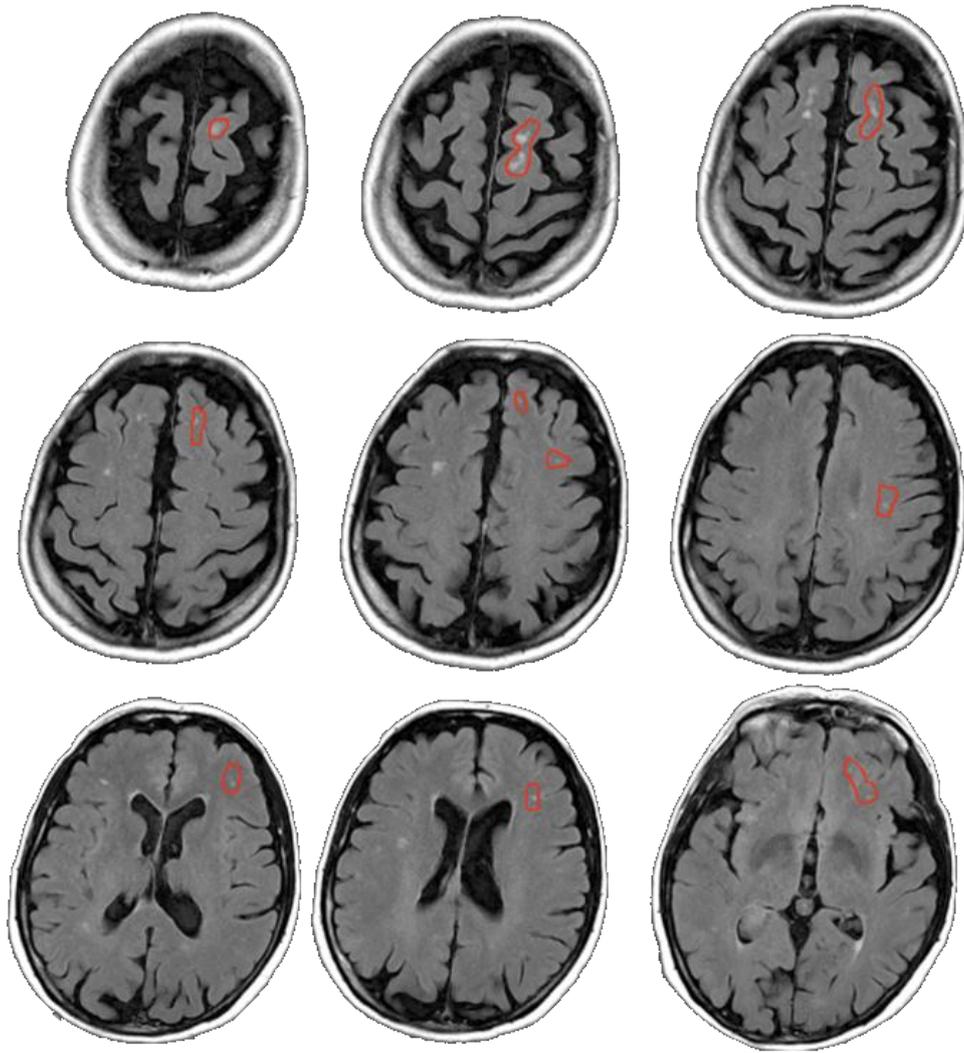


Figure 8. Détourage des régions d'hyperintensités de la substance blanche sur une série de 9 coupes axiales en IRM séquence FLAIR, logiciel MRIcro ®. Sur le plan anatomique la coupe en haut à gauche est la plus haute, le coupe en bas à droite la plus basse. Exemple de détourage manuel (zones délimitées par un trait rouge) des régions de démyélinisation qui apparaissent en hyper signal sur chaque coupe. Reproduit avec l'autorisation du Dr X.Cazals.

III.2.5 Analyses statistiques

Les analyses statistiques ont été réalisées et vérifiées sur un ordinateur individuel avec le logiciel MyStat version 12.02.00 pour Windows (Systat software, inc). Des tests non paramétriques ont été utilisés devant la petite taille des échantillons et la présence de données qui ne suivaient potentiellement pas une loi normale. Les comparaisons des distributions des variables quantitatives entre les groupes témoins et patients ont été réalisées au moyen du test U de Mann-Whitney (236,237). Les hypothèses corrélationnelles ont été appréciées au moyen du test du coefficient ρ de Spearman (238,239). Les tests de significativités se sont appuyés sur les tables statistiques pré-calculées pour ces deux tests (237,239), les approximations normales de « p » n'étant pas valables pour de petits échantillons (habituellement < 30 sujets). Des tests unilatéraux ont été utilisés pour comparer les volumes d'hyperintensités de la substance blanche (HSB) entre les deux groupes, car il était attendu que les sujets MA aient un volume d'HSB supérieur aux sujets indemnes de troubles cognitifs. Dans tous les autres cas des tests bilatéraux ont été utilisés. Le seuil de significativité a été fixé à $p \leq 0.05$

III.3 Résultats

III.3.1 Caractéristiques de la population étudiée

Les résultats des comparaisons entre les 2 groupes pour l'âge de la PA, de l'IMC et de la MOCA sont présentés au Tableau 2. Il n'y avait pas de différence significative concernant la pression artérielle ou l'indice de masse corporelle entre les sujets MA et les contrôles. Aucun des sujets inclus ne souffrait de diabète. Il n'y avait aucune fumeuse. Les taux de lipides n'ont pas été contrôlés. Les sujets MA étaient plus âgés que les contrôles [77.00 versus 67.50 ans] et le score médian à l'échelle MoCA était significativement inférieur chez les sujets MA [14.00] par rapport aux contrôles [27.00] au risque alpha de 5 % selon le test de Mann-Whitney bilatéral (Tableau 2).

	Témoins n_S=10	Sujets MA n_{MA}=9	p *
Age	67.50 (7.75)	77.00 (5.00)	< 0.05
PaS	139.50 (31.00)	134.00 (6.00)	NS
PaD	76.50 (11.25)	79 (11.00)	NS
IMC	24.66 (3.13)	22.37 (4.08)	NS
MOCA	27.00 (2.75)	14.00 (3.00)	< 0.01

Tableau 2. Comparaison de l'âge, de la pression artérielle, de l'IMC et du score à la MOCA entre les groupes témoins et maladie d'Alzheimer. Les résultats sont présentés sous la forme de médiane (écarts interquartiles). Age en années. MA = Maladie d'Alzheimer. n = nombre de sujets. PaS = Pression artérielle systolique en mmHg. PaD = pression artérielle diastolique en mmHg. IMC = indice de masse corporelle en kg.m⁻². MoCA = score total de l'échelle Montreal cognitive Assessment. * les seuils de significativité sont exprimés pour le test de Mann-Whitney en bilatéral. NS=non significatif.

III.3.2 Pulsatilité cérébrale

Les résultats des comparaisons entre les 2 groupes pour les variables de pulsatilité cérébrale sont présentés au Tableau 3. Seul le TPI_Sd était significativement différent entre les deux groupes. Les sujets MA avaient un TPI_Sd statistiquement supérieur aux témoins [13.50 versus 8.84, $p < 0.05$]. Il n'y avait pas de différence significative entre les groupes pour le TPI_Max, le TPI_Mean ou le TPI_Med (Tableau 3 et Figure 9). Les mesures de TPI (globales ou par groupes) n'étaient pas corrélées à l'âge, à l'IMC, aux mesures de pression artérielle ou l'échelle MoCA.

	Témoins n_S=10	Sujets MA n_{MA}=9	p *
TPI_Max	75.95 (20.25)	95.01 (41.24)	0.05 < p < 0.10
TPI_Mean	4.26 (2.15)	4.96 (1.28)	p > 0.10
TPI_Med	3.91 (1.94)	4.84 (2.22)	P > 0.10
TPI_Sd	8.84 (7.66)	13.50 (10.80)	< 0.05

Tableau 3. Comparaison des variables de la pulsatilité cérébrale entre le groupe témoins et le groupe maladie d'Alzheimer. Les résultats sont présentés sous la forme de médiane (écart interquartile) TPI_Max : La pulsatilité maximale moyenne du tissu cérébral sur l'ensemble des acquisitions pour un sujet. TPI_Mean : La pulsatilité moyenne globale du tissu cérébral sur l'ensemble des acquisitions pour un sujet. TPI_Med : La pulsatilité médiane moyenne du tissu cérébral sur l'ensemble des acquisitions pour un sujet. TPI_Sd : L'écart-type des pulsatilités maximales. Mesures en μm . * les seuils de significativité sont exprimés pour le test de Mann-Whitney en bilatéral.

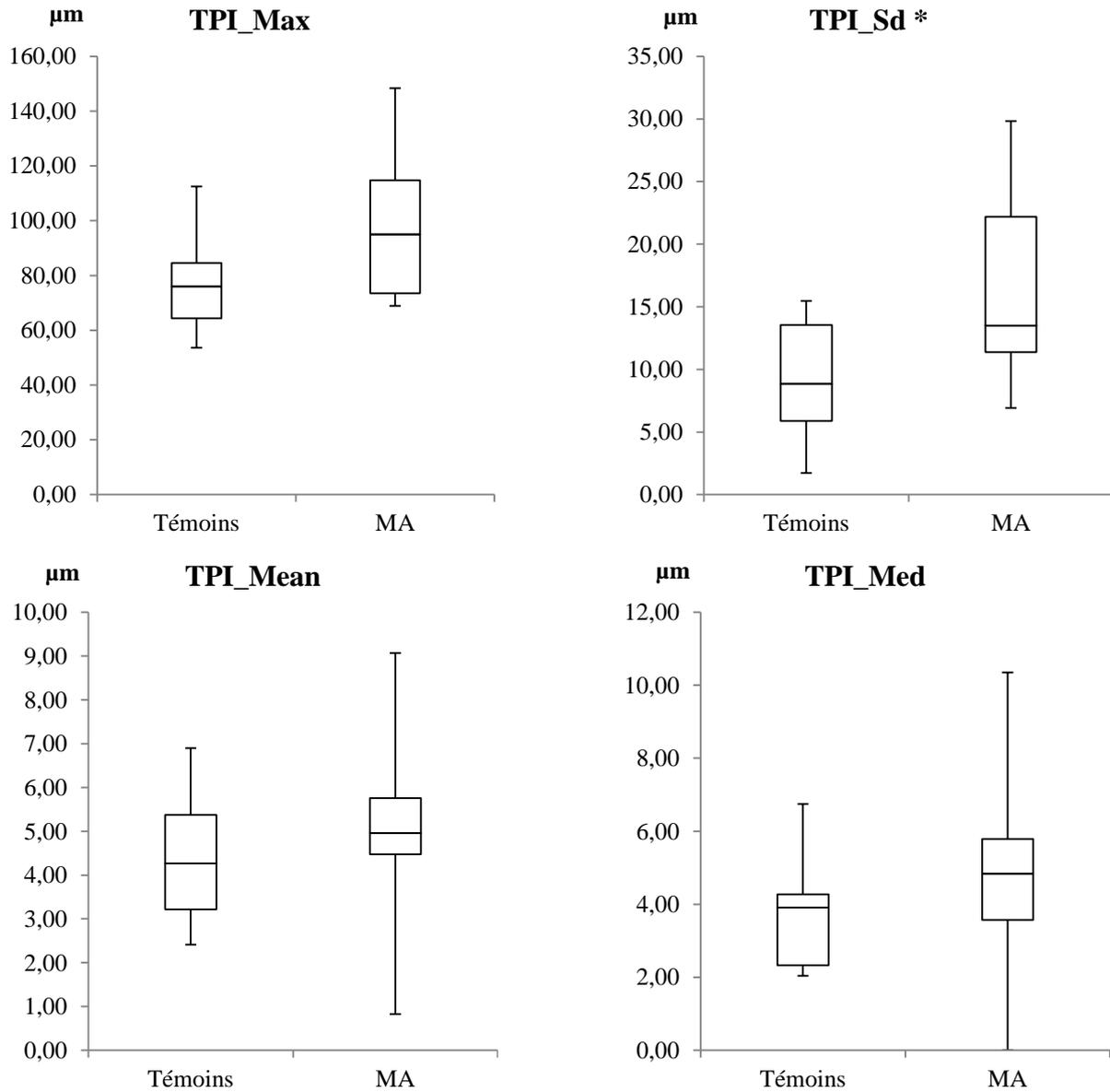


Figure 9. Box plots comparatives des mesures de pulsatilité cérébrale dans les groupes témoins et maladie d'Alzheimer (MA). TPI_Max : La pulsatilité maximale moyenne du tissu cérébral sur l'ensemble des acquisitions pour un sujet. TPI_Mean : La pulsatilité moyenne globale du tissu cérébral sur l'ensemble des acquisitions pour un sujet. TPI_Med : La pulsatilité médiane moyenne du tissu cérébral sur l'ensemble des acquisitions pour un sujet. TPI_Sd : L'écart-type des pulsatilités maximales. * = différence significative entre les deux groupes ($p < 0.05$). Les barres représentent l'étendue de la distribution des valeurs (minimum et maximum), la ligne transversale dans la boîte est la médiane, les extrémités de la boîte sont les 25^{ème} et 75^{ème} percentiles.

III.3.3 Hyperintensités de la substance blanche

Le volume total médian des HSB était de 13.18 cm³ (écart interquartile de 7.69) chez les témoins et de 18.50 cm³ (50.55) chez les sujets MA. Il existait une différence statistiquement significative du volume total des HSB entre ces deux groupes ($p < 0.05$).

Le classement des déplacements maximaux en TPI (TPI_Max) était significativement et inversement corrélé aux classements des volumes totaux des HSB chez les sujets témoins de cette étude ($\rho = -0.830$, $p < 0.01$) (Figure 10). La même corrélation n'était pas retrouvée significative dans le groupe MA ($\rho = 0.452$, $p > 0.20$). Il n'y avait pas de corrélation significative entre la volumétrie des HSB et les autres paramètres de TPI mesurés (TPI_Mean, TPI_med, TPI_Sd), quel que soit le groupe considéré.

Les mesures de volumétrie (globales et par groupe) des HSB n'était pas corrélées à l'âge, à l'IMC, aux mesures de pression artérielle ou à l'échelle MoCA.

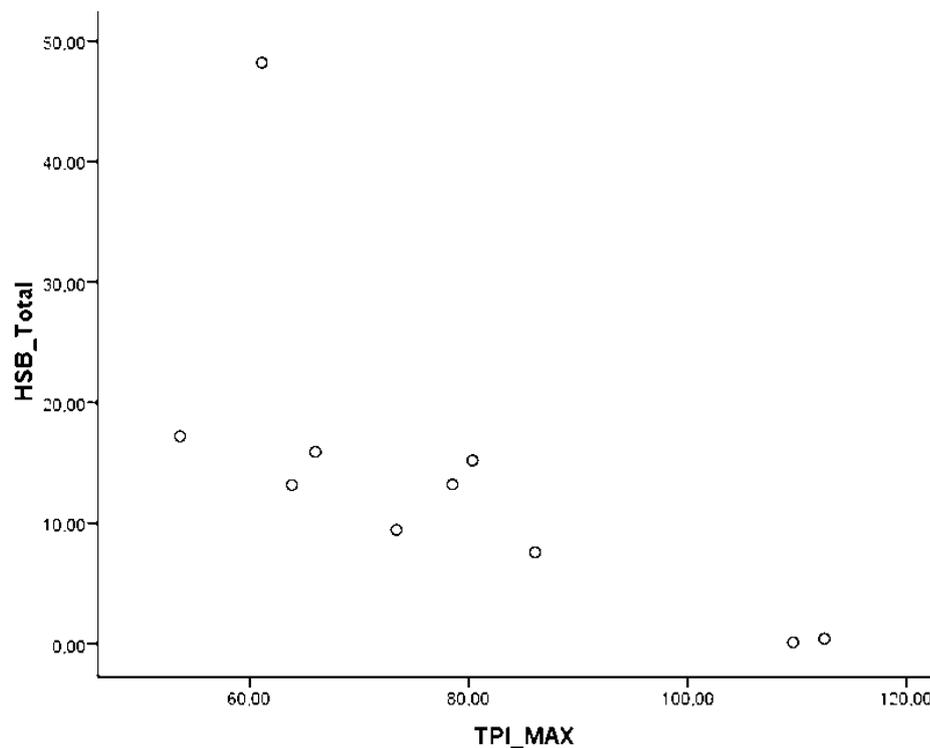


Figure 10. Scatter plot de la volumétrie totale des hyperintensités de la substance blanche (HSB_Total en cm³) en fonction de la pulsatilité cérébrale maximale (TPI_MAX en μm) dans le groupe témoin. $\rho = -0.830$, $p < 0.01$.

III.4 Discussion

III.4.1 Interprétation des résultats

Dans cette étude pilote, la pulsatilité cérébrale était significativement augmentée dans le groupe MA comparée au groupe témoins mais uniquement sur la mesure de la TPI_sd. A notre connaissance, aucune étude n'avait jusqu'à présent étudié la faisabilité et l'intérêt de la mesure de la pulsatilité tissulaire cérébrale échographique dans la caractérisation des MA en phase précoce (stade léger) de leur évolution. La seule étude concernant l'apport de la TPI en clinique avait été menée chez des sujets dépressifs et souffrant de diabète de type II et avait montré une diminution significative de la TPI_Max chez les sujets déprimés, suggérant un lien entre dépression et altération du débit sanguin cérébral (20). La TPI_sd, comme nous l'avons définie plus haut, est représentative de la dispersion des valeurs de la TPI_Max au cours des différentes acquisitions de pulsatilité pour un sujet. La probabilité qu'elle s'accroisse est donc favorisée par la probabilité que la TPI_Max soit distribuée de manière plus irrégulière et ample au sein des mesures dans le groupe MA. Cela pourrait être le reflet d'une circulation cérébrale altérée et irrégulière dans ce groupe, ce qui va dans le sens de notre hypothèse de départ d'une altération cérébrovasculaire chez les sujets développant une MA. Le test de Mann-Whitney ne montre pas de différence significative de la TPI_Max entre les deux groupes si l'on considère les tests bilatéraux utilisés, bien qu'une tendance soit présente ($0.05 < p < 0.10$). Il peut s'agir d'un manque de puissance statistique dans ce cas. L'utilisation d'un test unilatéral a posteriori (sur l'hypothèse d'une pulsatilité nécessairement plus grande dans le groupe MA) serait d'ailleurs significatif pour la TPI_Max. Des données scientifiques biomécaniques vont dans le sens de ces données, viennent appuyer nos résultats préliminaires et précisent la physiopathologie en jeu. En effet, en plus d'être un marqueur potentiel des altérations vasculaires sous-jacentes, la pulsatilité artérielle cérébrale exacerbée pourrait être un des mécanismes clé de la dysfonction cérébrovasculaire impliquée dans les maladies neurodégénératives dont la MA.

Chez un sujet jeune, et a fortiori sans facteur de risque cardio-vasculaire, les parois artérielles sont souples et élastiques. Les gros troncs artériels peuvent facilement se dilater lors du passage du volume sanguin systolique et amortir l'onde de choc générée par la contraction des ventricules cardiaques (onde de pression systolique) lors de chaque battement. Cet amortissement progressif du cœur vers la périphérie a pour conséquence la transformation du débit cardiaque pulsatile en un débit quasiment constant dans les dernières subdivisions artérielles, artériolaires et capillaires. Le système vasculaire est ainsi capable de délivrer un débit distal non interrompu aux organes qui ont besoin d'un apport énergétique continu, comme le cerveau (240). L'onde de pression systolique amortie, qui circule

plus vite que le bolus sanguin éjectionnel est réfléchi en partie à la jonction entre les artères (dont l'impédance¹² est faible) et les ramifications artériolaires (dont l'impédance globale est beaucoup plus élevée). Il est montré que, chez des sujets jeunes, l'onde de pression rétrograde qui en résulte va favoriser la pression diastolique, notamment au niveau des artères coronaires, et donc participer à la bonne perfusion du myocarde (240,241). Le système vasculaire artériel normal est donc sous la dépendance d'un équilibre hémodynamique subtil entre les pressions de perfusion proximales et distales, les ondes de pression directes et réfléchies et les caractéristiques de la paroi artérielle. L'ensemble permet dans ces conditions une perfusion optimale des organes distaux et du cœur lui-même.

Avec l'âge et sous la pression des facteurs de risque cardio-vasculaire, les artères du corps humain ont tendance à se rigidifier et à se dilater (242). Ces modifications prédominent sur les gros troncs artériels comme l'aorte et ses premières subdivisions et sont moins marquées en périphérie (240,243). Les capacités de compliance au volume sanguin éjectionnel de ces artères s'amenuisent en raison de leur rigidification pariétale (244). L'impédance des artères proximales s'accroît, contraignant la bonne circulation du flux sanguin en leur sein. L'onde de pression systolique se déplace par ailleurs nettement plus vite au sein d'un système plus rigide donc avec moins de capacité d'amortissement (245). Cette onde est ainsi réfléchi prématurément et avec une plus grande intensité au niveau de l'interface artério-artériolaire. Son retour prématuré en fin de systole plutôt qu'en diastole augmente l'impédance artérielle et affecte ainsi le bon fonctionnement du système vasculaire (240). Le système vasculaire rigidifié n'est plus en mesure d'assurer son rôle de filtre des pulsations cardiaques et est donc incapable d'assurer un régime constant de perfusion périphérique comme chez un sujet jeune sans facteur de risque cardio-vasculaire. La circulation distale se fait donc à l'extrême de manière discontinue et saccadée, par à-coups au rythme des pulsations cardiaques. En conséquence, un système artériel abimé et rigidifié se traduit par une augmentation de la pulsatilité dans ses prolongements les plus distaux, comme au niveau du cerveau. Ces données suggèrent ainsi un lien physiopathologique clair entre les altérations vasculaires liées à l'âge et aux facteurs de risque cardiovasculaire, et les maladies neurodégénératives impliquant une atteinte de l'unité neurovasculaire, comme la MA. Une étude récente et de grande ampleur, avait par ailleurs établi une corrélation inverse significative entre les performances cognitives chez des sujets âgés et l'amplitude des pulsations dans les artères à destination cérébrale relevées par échographie-doppler conventionnelle (246). Personne n'avait cependant encore étudié les modalités de ce phénomène au niveau direct du parenchyme cérébral, comme nous le faisons avec la TPI.

Afin de confronter la TPI avec un marqueur préalablement validé (174) d'atteinte de la microvascularisation cérébrale, nous avons également déterminé une volumétrie des HSB pour chacune des participantes à l'étude. Sans surprise, les sujets MA ont une volumétrie des HSB

¹² L'impédance est ici assimilée à la résistance du milieu artériel au passage du flux sanguin

significativement plus élevée que les contrôles, ce qui suggère un état microvasculaire cérébral plus altéré dans ce groupe, en accord avec notre hypothèse principale. Enfin, il y avait une corrélation inverse significative entre la volumétrie des HSB et la TPI_Max dans le groupe des témoins ($\rho = -0.830$, $p < 0.01$). Ce résultat est en contradiction apparente avec les développements physiopathologiques qui précèdent. En effet, il serait plus intuitif de retrouver une corrélation allant dans le sens d'une plus grande volumétrie des HSB en lien avec une plus grande TPI, selon le modèle détaillé ci-dessus. Cependant, l'absence de corrélations dans le groupe MA laisse entrevoir la possibilité de mécanismes physiopathologiques distincts dans les deux groupes. Plus de sujets seront nécessaires pour préciser ce point et, le cas échéant, découvrir quels en sont les mécanismes sous-jacents.

III.4.2 Limites de l'étude

En raison du mode de recrutement utilisé dans cette étude pilote, les sujets témoins n'ont pas été appariés strictement aux malades. Les sujets MA inclus se sont ainsi malheureusement révélés être significativement plus âgés que les sujets témoins, ce qui constitue un biais de confusion majeur. Il est ainsi délicat, en l'état actuel des données, de rapporter avec certitude la variation significative constatée de la TPI à un phénomène physiopathologique spécifique de la MA ou simplement avec un effet de l'âge. De plus, aucune donnée concernant l'évolution de la TPI échographique avec l'âge n'est actuellement disponible. Malgré tout, parmi les facteurs de risque de développer une forme sporadique de la MA, l'âge est un des plus robustes et l'avancée en âge favorise la dégradation neurovasculaire. Il est donc possible que nous observions ici, de manière concomitante, deux facettes d'un même processus pathologique : l'influence de l'âge sur la TPI et l'influence de la maladie sur la TPI, la maladie étant fortement liée à l'âge. Des études ultérieures avec une plus grande puissance statistique et un suivi longitudinal de l'évolution de la TPI et des performances cognitives pourraient permettre de résoudre ce paradoxe. Il serait également intéressant de confronter les stades cliniques prodromaux de la MA comme le mild cognitive impairment (247) à ce type de mesures, avec pour objectif la découverte de marqueurs d'évolution défavorable. Il pourrait s'agir là d'une opportunité de développement de thérapies préventives ciblées sur les sujets les plus à risque de développer une MA. De même que pour les valeurs de TPI, l'âge significativement différent entre les deux groupes est un facteur de confusion pour l'interprétation des données d'HSB. Les HSB d'origine vasculaire ont en effet tendance à augmenter avec l'âge (222) et il n'est donc pas possible de conclure pour le moment à un processus spécifique chez les sujets MA.

IV Conclusion générale et perspectives

Les facteurs de risque vasculaire ont des effets délétères sur l'unité neurovasculaire via l'altération de l'hémodynamique cérébrale et la perturbation de l'homéostasie des structures microvasculaires cérébrales. A la lumière d'un nombre croissant d'arguments épidémiologiques et expérimentaux, il est possible de considérer la maladie d'Alzheimer comme une forme tardive, sévère et d'expression cognitive d'une telle atteinte. Cependant, les processus cérébrovasculaires en jeu ne sont pas totalement connus et il manque des outils d'exploration subtile des mécanismes complexes de la perfusion cérébrale. L'étude pilote que nous avons réalisée indique que la TPI pourrait être un de ces outils, en particulier en raison de sa simplicité d'utilisation, de son coût peu élevé et de la puissance de sa résolution spatio-temporelle. Les lésions vasculaires IRM associées à la MA comme les micro-saignements ou les hyperintensités de la substance blanche ne sont en effet visibles qu'à partir d'un certain stade d'évolution, souvent tardif. Des outils de dépistage plus précoces des anomalies cérébrovasculaires pourraient s'avérer décisifs dans la prise en charge de la MA, en particulier parce que des traitements curatifs ne sont toujours pas disponibles. Des développements expérimentaux ultérieurs sur des groupes appariés et contenant un plus grand nombre de sujets sont requis pour confirmer la méthode et son intérêt en recherche physiopathologique. Si, comme nous le pensons, nos premières impressions sont confirmées par ces nouvelles études, la mesure de la pulsativité cérébrale TPI pourrait ainsi à terme permettre de caractériser au mieux les désordres cérébro-vasculaires des sujets Alzheimer et se présenterait dans ce cadre comme une méthode complémentaire à l'IRM.

V Références bibliographiques

1. Dahm R. Alzheimer's discovery. *Current Biology*. 2006 nov 7;16(21):906-10.
2. Maurer K, Volk S, Gerbaldo H, Auguste D and Alzheimer's disease. *The Lancet*. 1997 mai 24;349(9064):1546-9.
3. Reitz C, Brayne C, Mayeux R. Epidemiology of Alzheimer disease. *Nature Reviews Neurology*. 2011 févr 8;7(3):137-52.
4. Qiu C, Kivipelto M, von Strauss E. Epidemiology of Alzheimer's disease: occurrence, determinants, and strategies toward intervention. *Dialogues Clin Neurosci*. 2009;11(2):111-28.
5. Ferri CP, Prince M, Brayne C, Brodaty H, Fratiglioni L, Ganguli M, et al. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *The Lancet*. 2005 déc 17;366(9503):2112-7.
6. Duron E, Hanon O. Vascular risk factors, cognitive decline, and dementia. *Vasc Health Risk Manag*. 2008;4(2):363-81.
7. Brookmeyer R, Johnson E, Ziegler-Graham K, Arrighi HM. Forecasting the global burden of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2007 juill;3(3):186-91.
8. de la Torre JC. A turning point for Alzheimer's disease? *Biofactors*. 2012 avr;38(2):78-83.
9. Russell MB. Genetics of dementia. *Acta Neurologica Scandinavica*. 2010 juill;122:58-61.
10. Howard R, McShane R, Lindesay J, Ritchie C, Baldwin A, Barber R, et al. Donepezil and memantine for moderate-to-severe Alzheimer's disease. *N. Engl. J. Med*. 2012 mars 8;366(10):893-903.
11. Burke D. Donepezil or memantine improved cognitive functioning in moderate-to-severe Alzheimer disease. *Ann. Intern. Med*. 2012 juin 19;156(12):JC6-10.
12. Haute Autorité de Santé - Commission de la transparence. Réévaluation des médicaments indiqués dans le traitement symptomatique de la maladie d'Alzheimer. 2011.
13. de la Torre JC. Three postulates to help identify the cause of Alzheimer's disease. *J. Alzheimers Dis*. 2011 janv;24(4):657-68.
14. de la Torre JC. Is Alzheimer's disease a neurodegenerative or a vascular disorder? Data, dogma, and dialectics. *Lancet Neurol*. 2004 mars;3(3):184-90.
15. de la Torre JC. Alzheimer's disease: how does it start? *J. Alzheimers Dis*. 2002 déc;4(6):497-512.
16. Aliev G. Is non-genetic Alzheimer's disease a vascular disorder with neurodegenerative consequences? *J. Alzheimers Dis*. 2002 déc;4(6):513-6.
17. Hardy JA, Higgins GA. Alzheimer's disease: the amyloid cascade hypothesis. *Science*. 1992 avr 10;256(5054):184-5.
18. de la Torre JC. Vascular risk factor detection and control may prevent Alzheimer's disease. *Ageing Res. Rev*. 2010 juill;9(3):218-25.
19. de la Torre JC. Alzheimer's disease is a vasocognopathy: a new term to describe its nature. *Neurol. Res*. 2004 juill;26(5):517-24.
20. Desmidt T, Hachemi ME, Remenieras J-P, Lecomte P, Ferreira-Maldent N, Patat F, et al. Ultrasound Brain Tissue Pulsatility is decreased in middle aged and elderly type 2 diabetic patients with depression. *Psychiatry Res*. 2011 juill 30;193(1):63-4.

21. Kucewicz JC, Dunmire B, Leotta DF, Panagiotides H, Paun M, Beach KW. Functional Tissue Pulsatility Imaging of the Brain during Visual Stimulation. *Ultrasound Med Biol.* 2007;33(5):681-90.
22. Kucewicz JC, Dunmire B, Giardino ND, Leotta DF, Paun M, Dager SR, et al. Tissue pulsatility imaging of cerebral vasoreactivity during hyperventilation. *Ultrasound Med Biol.* 2008 août;34(8):1200-8.
23. Cipriani G, Dolciotti C, Picchi L, Bonuccelli U. Alzheimer and his disease: a brief history. *Neurological Sciences.* 2010 déc 11;32(2):275-9.
24. Pison G. France 2004 : l'espérance de vie franchit le seuil de 80 ans. *Population et sociétés - Institut national d'études démographiques.* 2005;(410).
25. Drachman DA, Leavitt J. Human memory and the cholinergic system. A relationship to aging? *Arch. Neurol.* 1974 févr;30(2):113-21.
26. Hodges JR. Alzheimer's centennial legacy: origins, landmarks and the current status of knowledge concerning cognitive aspects. *Brain.* 2006 janv 11;129(11):2811-22.
27. Bowen DM, Smith CB, White P, Flack RHA, Carrasco LH, Gedye JL, et al. Chemical Pathology of the Organic Dementias II. Quantitative Estimation of Cellular Changes in Post-Mortem Brains. *Brain.* 1977 janv 1;100(3):427-53.
28. Bowen DM, Smith CB, White P, Goodhardt MJ, Spillane JA, Flack RH, et al. Chemical pathology of organic dementias. I. Validity of biochemical measurements on human post-mortem brain specimens. *Brain.* 1977 sept;100(3):397-426.
29. Whitehouse PJ, Price DL, Struble RG, Clark AW, Coyle JT, Delon MR. Alzheimer's disease and senile dementia: loss of neurons in the basal forebrain. *Science.* 1982 mai 3;215(4537):1237-9.
30. Perry EK, Gibson PH, Blessed G, Perry RH, Tomlinson BE. Neurotransmitter enzyme abnormalities in senile dementia. Choline acetyltransferase and glutamic acid decarboxylase activities in necropsy brain tissue. *J. Neurol. Sci.* 1977 nov;34(2):247-65.
31. Bowen DM. Biochemistry of Dementias. *Proc. R. Soc. Med.* 1977 mai;70(5):351-3.
32. Arendt T, Bigl V, Arendt A, Tennstedt A. Loss of neurons in the nucleus basalis of Meynert in Alzheimer's disease, paralysis agitans and Korsakoff's Disease. *Acta Neuropathol.* 1983;61(2):101-8.
33. Zotova E, Nicoll JA, Kalaria R, Holmes C, Boche D. Inflammation in Alzheimer's disease: relevance to pathogenesis and therapy. *Alzheimer's Research & Therapy.* 2010;2(1):1.
34. Maccioni RB, Fariás G, Morales I, Navarrete L. The revitalized tau hypothesis on Alzheimer's disease. *Arch. Med. Res.* 2010 avr;41(3):226-31.
35. Bonda DJ, Wang X, Perry G, Nunomura A, Tabaton M, Zhu X, et al. Oxidative stress in Alzheimer disease: a possibility for prevention. *Neuropharmacology.* 2010 oct;59(4-5):290-4.
36. Masters CL, Simms G, Weinman NA, Multhaup G, McDonald BL, Beyreuther K. Amyloid plaque core protein in Alzheimer disease and Down syndrome. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* 1985 juin;82(12):4245.
37. Zhang Y, Thompson R, Zhang H, Xu H. APP processing in Alzheimer's disease. *Mol Brain.* 2011 janv;4:3-3.
38. Storey E, Cappai R. The amyloid precursor protein of Alzheimer's disease and the Abeta peptide. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* 1999 avr;25(2):81-97.
39. Murphy MP, LeVine H 3rd. Alzheimer's disease and the amyloid-beta peptide. *J. Alzheimers Dis.* 2010;19(1):311-23.

40. Selkoe DJ. Alzheimer's disease: genes, proteins, and therapy. *Physiol. Rev.* 2001 avr;81(2):741-66.
41. Glenner GG, Wong CW. Alzheimer's disease: initial report of the purification and characterization of a novel cerebrovascular amyloid protein. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1984 mai 16;120(3):885-90.
42. Holland AJ, Oliver C. Down's syndrome and the links with Alzheimer's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry.* 1995 août;59(2):111.
43. Hardy J, Selkoe DJ. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics. *Science.* 2002 juill 19;297(5580):353-6.
44. Selkoe DJ. The molecular pathology of Alzheimer's disease. *Neuron.* 1991 avr;6(4):487-98.
45. Walsh DM, Klyubin I, Fadeeva JV, Cullen WK, Anwyl R, Wolfe MS, et al. Naturally secreted oligomers of amyloid beta protein potently inhibit hippocampal long-term potentiation in vivo. *Nature.* 2002 avr 4;416(6880):535-9.
46. Benilova I, Karran E, De Strooper B. The toxic A β oligomer and Alzheimer's disease: an emperor in need of clothes. *Nature Neuroscience.* 2012 janv 29;15(3):349-57.
47. Tomiyama T, Matsuyama S, Iso H, Umeda T, Takuma H, Ohnishi K, et al. A Mouse Model of Amyloid β Oligomers: Their Contribution to Synaptic Alteration, Abnormal Tau Phosphorylation, Glial Activation, and Neuronal Loss In Vivo. *J. Neurosci.* 2010 juill 4;30(14):4845-56.
48. Iadecola C. Neurovascular regulation in the normal brain and in Alzheimer's disease. *Nature Reviews Neuroscience.* 2004 mai 1;5(5):347-60.
49. Sherrington R, Rogaev EI, Liang Y, Rogaeva EA, Levesque G, Ikeda M, et al. Cloning of a gene bearing missense mutations in early-onset familial Alzheimer's disease. *Nature.* 1995 juin 29;375(6534):754-60.
50. Guardia-Laguarta C, Pera M, Lleo A. γ -Secretase as a Therapeutic Target in Alzheimer's Disease. *Current drug targets.* 11(4):506-17.
51. Aisen PS. The Development of Anti-Amyloid Therapy for Alzheimers Disease: From Secretase Modulators to Polymerisation Inhibitors. *CNS Drugs.* 2005;19(12):989-96.
52. Rinne JO, Brooks DJ, Rossor MN, Fox NC, Bullock R, Klunk WE, et al. 11C-PiB PET assessment of change in fibrillar amyloid-beta load in patients with Alzheimer's disease treated with bapineuzumab: a phase 2, double-blind, placebo-controlled, ascending-dose study. *Lancet Neurol.* 2010 avr;9(4):363-72.
53. Balasubramanian AB, Kawas CH, Peltz CB, Brookmeyer R, Corrada MM. Alzheimer disease pathology and longitudinal cognitive performance in the oldest-old with no dementia. *Neurology [Internet].* 2012 août 15 [cité 2012 août 18]; Available de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22895581>
54. Quigley H, Colloby SJ, O'Brien JT. PET imaging of brain amyloid in dementia: a review. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2011 oct;26(10):991-9.
55. Camus V, Payoux P, Barré L, Desgranges B, Voisin T, Tauber C, et al. Using PET with 18F-AV-45 (florbetapir) to quantify brain amyloid load in a clinical environment. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2012 avr;39(4):621-31.
56. Jack CR Jr, Lowe VJ, Senjem ML, Weigand SD, Kemp BJ, Shiung MM, et al. 11C PiB and structural MRI provide complementary information in imaging of Alzheimer's disease and amnesic mild cognitive impairment. *Brain.* 2008 mars;131(Pt 3):665-80.
57. Rowe CC, Ellis KA, Rimajova M, Bourgeat P, Pike KE, Jones G, et al. Amyloid imaging results from the Australian Imaging, Biomarkers and Lifestyle (AIBL) study of aging. *Neurobiol. Aging.* 2010 août;31(8):1275-83.

58. Laakso MP, Partanen K, Riekkinen P, Lehtovirta M, Helkala EL, Hallikainen M, et al. Hippocampal volumes in Alzheimer's disease, Parkinson's disease with and without dementia, and in vascular dementia: An MRI study. *Neurology*. 1996 mars;46(3):678-81.
59. Hsiao K, Chapman P, Nilsen S, Eckman C, Harigaya Y, Younkin S, et al. Correlative memory deficits, Abeta elevation, and amyloid plaques in transgenic mice. *Science*. 1996 oct 4;274(5284):99-102.
60. Wilcock DM. The usefulness and challenges of transgenic mouse models in the study of Alzheimer's disease. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2010 août;9(4):386-94.
61. Plant LD, Boyle JP, Smith IF, Peers C, Pearson HA. The production of amyloid beta peptide is a critical requirement for the viability of central neurons. *J. Neurosci*. 2003 juill 2;23(13):5531-5.
62. Robinson SR, Bishop GM. Abeta as a bioflocculant: implications for the amyloid hypothesis of Alzheimer's disease. *Neurobiol. Aging*. 2002 déc;23(6):1051-72.
63. Lee H, Zhu X, Nunomura A, Perry G, Smith MA. Amyloid beta: the alternate hypothesis. *Curr Alzheimer Res*. 2006 févr;3(1):75-80.
64. Lee H, Zhu X, Nunomura A, Perry G, Smith MA. Amyloid- β Vaccination: Testing the Amyloid Hypothesis? *The American Journal of Pathology*. 2006 sept;169(3):738-9.
65. Atwood CS, Obrenovich ME, Liu T, Chan H, Perry G, Smith MA, et al. Amyloid-beta: a chameleon walking in two worlds: a review of the trophic and toxic properties of amyloid-beta. *Brain Res. Brain Res. Rev*. 2003 sept;43(1):1-16.
66. Baruch-Suchodolsky R, Fischer B. Abeta40, either soluble or aggregated, is a remarkably potent antioxidant in cell-free oxidative systems. *Biochemistry*. 2009 mai 26;48(20):4354-70.
67. Head E, Pop V, Vasilevko V, Hill M, Saing T, Sarsoza F, et al. A two-year study with fibrillar beta-amyloid (Abeta) immunization in aged canines: effects on cognitive function and brain Abeta. *J. Neurosci*. 2008 avr 2;28(14):3555-66.
68. Holmes C, Boche D, Wilkinson D, Yadegarfar G, Hopkins V, Bayer A, et al. Long-term effects of Abeta42 immunisation in Alzheimer's disease: follow-up of a randomised, placebo-controlled phase I trial. *Lancet*. 2008 juill 19;372(9634):216-23.
69. Aisen PS. Alzheimer's disease therapeutic research: the path forward. *Alzheimer s Research & Therapy*. 2009;1(1):2.
70. Castillo M. Anticipated Alzheimer's drug fails to show benefits. *CBS News* [Internet]. 2012; Available de: http://www.cbsnews.com/8301-504763_162-57478879-10391704/anticipated-alzheimers-drug-bapineuzumab-shows-no-patient-benefits-in-trial/
71. Pogatchnik S. Drug Makers Stop Top Dosage in Alzheimer's Trial. *Drug Discovery and Development* [Internet]. 2009; Available de: <http://www.dddmag.com/news/2009/04/drug-makers-stop-top-dosage-alzheimers-trial>
72. Smith MA, Atwood CS, Joseph JA, Perry G. Predicting the failure of amyloid-beta vaccine. *Lancet*. 2002 mai 25;359(9320):1864-5.
73. Solaini G, Baracca A, Lenaz G, Sgarbi G. Hypoxia and mitochondrial oxidative metabolism. *Biochim. Biophys. Acta*. 2010 juill;1797(6-7):1171-7.
74. Zhang X, Le W. Pathological role of hypoxia in Alzheimer's disease. *Experimental Neurology*. 2010 juin;223(2):299-303.
75. de la Torre JC. The vascular hypothesis of Alzheimer's disease: bench to bedside and beyond. *Neurodegener Dis*. 2010;7(1-3):116-21.

76. Bell RD, Zlokovic BV. Neurovascular mechanisms and blood-brain barrier disorder in Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol.* 2009 juill;118(1):103-13.
77. Grammas P. Neurovascular dysfunction, inflammation and endothelial activation: implications for the pathogenesis of Alzheimer's disease. *J Neuroinflammation.* 2011;8:26.
78. Breteler MM. Vascular involvement in cognitive decline and dementia. Epidemiologic evidence from the Rotterdam Study and the Rotterdam Scan Study. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2000 avr;903:457-65.
79. Qiu C, Xu W, Fratiglioni L. Vascular and psychosocial factors in Alzheimer's disease: epidemiological evidence toward intervention. *J. Alzheimers Dis.* 2010;20(3):689-97.
80. Breteler MM. Vascular risk factors for Alzheimer's disease:: An epidemiologic perspective. *Neurobiology of Aging.* 2000 mars;21(2):153-60.
81. de la Torre JC. Vascular basis of Alzheimer's pathogenesis. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2002 nov;977:196-215.
82. Daviglius ML, Plassman BL, Pirzada A, Bell CC, Bowen PE, Burke JR, et al. Risk factors and preventive interventions for Alzheimer disease: state of the science. *Arch. Neurol.* 2011 sept;68(9):1185-90.
83. Zlokovic BV. Neurovascular pathways to neurodegeneration in Alzheimer's disease and other disorders. *Nat. Rev. Neurosci.* 2011 déc;12(12):723-38.
84. Zlokovic BV. Neurodegeneration and the neurovascular unit. *Nat Med.* 2010 déc;16(12):1370-1.
85. Liu J, Sempos CT, Donahue RP, Dorn J, Trevisan M, Grundy SM. Non-High-Density Lipoprotein and Very-Low-Density Lipoprotein Cholesterol and Their Risk Predictive Values in Coronary Heart Disease. *The American Journal of Cardiology.* 2006 nov 15;98(10):1363-8.
86. Erkinjuntti T. Vascular cognitive deterioration and stroke. *Cerebrovasc. Dis.* 2007;24 Suppl 1:189-94.
87. Li L, Cao D, Desmond R, Rahman A, Lah JJ, Levey AI, et al. Cognitive performance and plasma levels of homocysteine, vitamin B12, folate and lipids in patients with Alzheimer disease. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2008;26(4):384-90.
88. Anstey KJ, Lipnicki DM, Low L-F. Cholesterol as a risk factor for dementia and cognitive decline: a systematic review of prospective studies with meta-analysis. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2008 mai;16(5):343-54.
89. Solomon A, Kivipelto M, Wolozin B, Zhou J, Whitmer RA. Midlife serum cholesterol and increased risk of Alzheimer's and vascular dementia three decades later. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2009;28(1):75-80.
90. Notkola IL, Sulkava R, Pekkanen J, Erkinjuntti T, Ehnholm C, Kivinen P, et al. Serum total cholesterol, apolipoprotein E epsilon 4 allele, and Alzheimer's disease. *Neuroepidemiology.* 1998;17(1):14-20.
91. Wolozin B. Cholesterol and the Biology of Alzheimer's Disease. *Neuron.* 2004 janv 8;41(1):7-10.
92. Refolo LM, Pappolla MA, Malester B, LaFrancois J, Bryant-Thomas T, Wang R, et al. Hypercholesterolemia Accelerates the Alzheimer's Amyloid Pathology in a Transgenic Mouse Model. *Neurobiology of Disease.* 2000 août;7(4):321-31.
93. Panza F, D'Introno A, Colacicco AM, Capurso C, Pichichero G, Capurso SA, et al. Lipid metabolism in cognitive decline and dementia. *Brain Res Rev.* 2006 août;51(2):275-92.
94. Evans RM, Emsley CL, Gao S, Sahota A, Hall KS, Farlow MR, et al. Serum cholesterol, APOE genotype, and the risk of Alzheimer's disease: a population-based study of African Americans. *Neurology.* 2000 janv 11;54(1):240-2.

95. Ward A, Crean S, Mercaldi CJ, Collins JM, Boyd D, Cook MN, et al. Prevalence of apolipoprotein E4 genotype and homozygotes (APOE e4/e4) among patients diagnosed with Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Neuroepidemiology*. 2012;38(1):1-17.
96. Kim J, Basak JM, Holtzman DM. The role of apolipoprotein E in Alzheimer's disease. *Neuron*. 2009 août 13;63(3):287-303.
97. Bell RD, Winkler EA, Singh I, Sagare AP, Deane R, Wu Z, et al. Apolipoprotein E controls cerebrovascular integrity via cyclophilin A. *Nature*. 2012 mai 24;485(7399):512-6.
98. Bodovitz S, Klein WL. Cholesterol modulates alpha-secretase cleavage of amyloid precursor protein. *J. Biol. Chem*. 1996 févr 23;271(8):4436-40.
99. Fassbender K, Simons M, Bergmann C, Stroick M, Lutjohann D, Keller P, et al. Simvastatin strongly reduces levels of Alzheimer's disease beta -amyloid peptides Abeta 42 and Abeta 40 in vitro and in vivo. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2001 mai 8;98(10):5856-61.
100. Vrečer M, Turk S, Drinovec J, Mrhar A. Use of statins in primary and secondary prevention of coronary heart disease and ischemic stroke. Meta-analysis of randomized trials. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2003 déc;41(12):567-77.
101. Feldman HH, Doody RS, Kivipelto M, Sparks DL, Waters DD, Jones RW, et al. Randomized controlled trial of atorvastatin in mild to moderate Alzheimer disease: LEADe. *Neurology*. 2010 mars 23;74(12):956-64.
102. McGuinness B, O'Hare J, Craig D, Bullock R, Malouf R, Passmore P. Statins for the treatment of dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(8):CD007514.
103. Sano M, Bell KL, Galasko D, Galvin JE, Thomas RG, van Dyck CH, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of simvastatin to treat Alzheimer disease. *Neurology*. 2011 août 9;77(6):556-63.
104. van den Hoogen PC, Feskens EJ, Nagelkerke NJ, Menotti A, Nissinen A, Kromhout D. The relation between blood pressure and mortality due to coronary heart disease among men in different parts of the world. Seven Countries Study Research Group. *N. Engl. J. Med*. 2000 janv 6;342(1):1-8.
105. MacMahon S, Peto R, Cutler J, Collins R, Sorlie P, Neaton J, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1, Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet*. 1990 mars 31;335(8692):765-74.
106. Stamler J, Stamler R, Neaton JD. Blood pressure, systolic and diastolic, and cardiovascular risks. US population data. *Arch. Intern. Med*. 1993 mars 8;153(5):598-615.
107. Guan J-W, Huang C-Q, Li Y-H, Wan C-M, You C, Wang Z-R, et al. No association between hypertension and risk for Alzheimer's disease: a meta-analysis of longitudinal studies. *J. Alzheimers Dis*. 2011;27(4):799-807.
108. Launer LJ. Demonstrating the case that AD is a vascular disease: epidemiologic evidence. *Ageing Res. Rev*. 2002 févr;1(1):61-77.
109. Qiu C, Winblad B, Fratiglioni L. The age-dependent relation of blood pressure to cognitive function and dementia. *Lancet Neurol*. 2005 août;4(8):487-99.
110. Kennelly SP, Lawlor BA, Kenny RA. Blood pressure and the risk for dementia: a double edged sword. *Ageing Res. Rev*. 2009 avr;8(2):61-70.
111. Peters R, Beckett N, Forette F, Tuomilehto J, Clarke R, Ritchie C, et al. Incident dementia and blood pressure lowering in the Hypertension in the Very Elderly Trial cognitive function assessment (HYVET-COG): a double-blind, placebo controlled trial. *Lancet Neurol*. 2008 août;7(8):683-9.

112. Forette F, Seux ML, Staessen JA, Thijs L, Birkenhäger WH, Babarskiene MR, et al. Prevention of dementia in randomised double-blind placebo-controlled Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. *Lancet*. 1998 oct 24;352(9137):1347-51.
113. Forette F, Seux M-L, Staessen JA, Thijs L, Babarskiene M-R, Babeanu S, et al. The prevention of dementia with antihypertensive treatment: new evidence from the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) study. *Arch. Intern. Med.* 2002 oct 14;162(18):2046-52.
114. Li J, Wang YJ, Zhang M, Xu ZQ, Gao CY, Fang CQ, et al. Vascular risk factors promote conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer disease. *Neurology*. 2011 avr 26;76(17):1485-91.
115. Biessels GJ, Staekenborg S, Brunner E, Brayne C, Scheltens P. Risk of dementia in diabetes mellitus: a systematic review. *Lancet Neurol*. 2006 janv;5(1):64-74.
116. Profenno LA, Porsteinsson AP, Faraone SV. Meta-Analysis of Alzheimer's Disease Risk with Obesity, Diabetes, and Related Disorders. *Biological Psychiatry*. 2010 mars 15;67(6):505-12.
117. Lu F-P, Lin K-P, Kuo H-K. Diabetes and the Risk of Multi-System Aging Phenotypes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE*. 2009 janv 7;4(1):e4144.
118. Ott A, Stolk RP, van Harskamp F, Pols HA, Hofman A, Breteler MM. Diabetes mellitus and the risk of dementia: The Rotterdam Study. *Neurology*. 1999 déc 10;53(9):1937-42.
119. Ohara T, Doi Y, Ninomiya T, Hirakawa Y, Hata J, Iwaki T, et al. Glucose tolerance status and risk of dementia in the community: the Hisayama study. *Neurology*. 2011 sept 20;77(12):1126-34.
120. Cheng G, Huang C, Deng H, Wang H. Diabetes as a risk factor for dementia and mild cognitive impairment: a meta-analysis of longitudinal studies. *Intern Med J*. 2012 mai;42(5):484-91.
121. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature*. 2001 déc 13;414(6865):813-20.
122. Bondy CA, Cheng CM. Signaling by insulin-like growth factor 1 in brain. *Eur. J. Pharmacol*. 2004 avr 19;490(1-3):25-31.
123. Craft S, Watson GS. Insulin and neurodegenerative disease: shared and specific mechanisms. *Lancet Neurol*. 2004 mars;3(3):169-78.
124. Anstey KJ, von Sanden C, Salim A, O'Kearney R. Smoking as a risk factor for dementia and cognitive decline: a meta-analysis of prospective studies. *Am. J. Epidemiol*. 2007 août 15;166(4):367-78.
125. Almeida OP, Hulse GK, Lawrence D, Flicker L. Smoking as a risk factor for Alzheimer's disease: contrasting evidence from a systematic review of case-control and cohort studies. *Addiction*. 2002 janv;97(1):15-28.
126. Elrod K, Buccafusco JJ, Jackson WJ. Nicotine enhances delayed matching-to-sample performance by primates. *Life Sci*. 1988;43(3):277-87.
127. Salomon AR, Marcinowski KJ, Friedland RP, Zagorski MG. Nicotine inhibits amyloid formation by the beta-peptide. *Biochemistry*. 1996 oct 22;35(42):13568-78.
128. Ott A, Andersen K, Dewey ME, Letenneur L, Brayne C, Copeland JRM, et al. Effect of smoking on global cognitive function in nondemented elderly. *Neurology*. 2004 mars 23;62(6):920-4.
129. Ott A, Slioter AJ, Hofman A, van Harskamp F, Witteman JC, Van Broeckhoven C, et al. Smoking and risk of dementia and Alzheimer's disease in a population-based cohort study: the Rotterdam Study. *Lancet*. 1998 juin 20;351(9119):1840-3.
130. Cataldo JK, Prochaska JJ, Glantz SA. Cigarette smoking is a risk factor for Alzheimer's Disease: an analysis controlling for tobacco industry affiliation. *J. Alzheimers Dis*. 2010;19(2):465-80.

131. Llewellyn DJ, Lang IA, Langa KM, Naughton F, Matthews FE. Exposure to secondhand smoke and cognitive impairment in non-smokers: national cross sectional study with cotinine measurement. *BMJ*. 2009;338:b462.
132. Barnes DE, Haight TJ, Mehta KM, Carlson MC, Kuller LH, Tager IB. Secondhand smoke, vascular disease, and dementia incidence: findings from the cardiovascular health cognition study. *Am. J. Epidemiol.* 2010 févr 1;171(3):292-302.
133. Sabbagh MN, Tyas SL, Emery SC, Hansen LA, Alford MF, Reid RT, et al. Smoking affects the phenotype of Alzheimer disease. *Neurology*. 2005 avr 12;64(7):1301-3.
134. Tyas SL, White LR, Petrovitch H, Webster Ross G, Foley DJ, Heimovitz HK, et al. Mid-life smoking and late-life dementia: the Honolulu-Asia Aging Study. *Neurobiol. Aging*. 2003 août;24(4):589-96.
135. Ho Y-S, Yang X, Yeung S-C, Chiu K, Lau C-F, Tsang AW-T, et al. Cigarette Smoking Accelerated Brain Aging and Induced Pre-Alzheimer-Like Neuropathology in Rats. *PloS one*. 2012;7(5):e36752.
136. Iverson GL. Mild Traumatic Brain Injury & Risk for Alzheimer's Disease. International brain injury association [Internet]. 2006; Available de: <http://internationalbrain.org/?q=node/51>
137. Tyas SL, Manfreda J, Strain LA, Montgomery PR. Risk factors for Alzheimer's disease: a population-based, longitudinal study in Manitoba, Canada. *Int J Epidemiol*. 2001 juin;30(3):590-7.
138. Green RC, Cupples LA, Kurz A, Auerbach S, Go R, Sadovnick D, et al. Depression as a risk factor for Alzheimer disease: the MIRAGE Study. *Arch. Neurol*. 2003 mai;60(5):753-9.
139. Russell D. Cerebral microemboli and cognitive impairment. *J. Neurol. Sci*. 2002 nov 15;203-204:211-4.
140. Dublin S, Anderson ML, Haneuse SJ, Heckbert SR, Crane PK, Breitner JCS, et al. Atrial fibrillation and risk of dementia: a prospective cohort study. *J Am Geriatr Soc*. 2011 août;59(8):1369-75.
141. van Oijen M, de Jong FJ, Witteman JCM, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MMB. Atherosclerosis and risk for dementia. *Ann. Neurol*. 2007 mai;61(5):403-10.
142. Kalmijn S, Launer LJ, Ott A, Witteman JC, Hofman A, Breteler MM. Dietary fat intake and the risk of incident dementia in the Rotterdam Study. *Ann. Neurol*. 1997 nov;42(5):776-82.
143. Solerte SB, Ceresini G, Ferrari E, Fioravanti M. Hemorheological changes and overproduction of cytokines from immune cells in mild to moderate dementia of the Alzheimer's type: adverse effects on cerebrovascular system. *Neurobiol. Aging*. 2000 avr;21(2):271-81.
144. Meyer JS, Rauch G, Rauch RA, Haque A. Risk factors for cerebral hypoperfusion, mild cognitive impairment, and dementia. *Neurobiol. Aging*. 2000 avr;21(2):161-9.
145. Morrison RA, McGrath A, Davidson G, Brown JJ, Murray GD, Lever AF. Low blood pressure in Down's syndrome, A link with Alzheimer's disease? *Hypertension*. 1996 oct;28(4):569-75.
146. Graves AB, Van Duijn CM, Chandra V, Fratiglioni L, Heyman A, Jorm AF, et al. Alcohol and tobacco consumption as risk factors for Alzheimer's disease : a collaborative re-analysis of case-control studies. *International journal of epidemiology*. 20:S48-S57.
147. Waring SC, Rocca WA, Petersen RC, O'Brien PC, Tangalos EG, Kokmen E. Postmenopausal estrogen replacement therapy and risk of AD: a population-based study. *Neurology*. 1999 mars 23;52(5):965-70.
148. Morris MS. Homocysteine and Alzheimer's disease. *Lancet Neurol*. 2003 juill;2(7):425-8.
149. Harman D. Alzheimer's disease pathogenesis: role of aging. *Ann. N. Y. Acad. Sci*. 2006 mai;1067:454-60.

150. Kivipelto M, Helkala E-L, Laakso MP, Hänninen T, Hallikainen M, Alhainen K, et al. Apolipoprotein E ϵ 4 Allele, Elevated Midlife Total Cholesterol Level, and High Midlife Systolic Blood Pressure Are Independent Risk Factors for Late-Life Alzheimer Disease. *Ann Intern Med.* 2002 août 6;137(3):149-55.
151. Storkebaum E, Quaegebeur A, Vikkula M, Carmeliet P. Cerebrovascular disorders: molecular insights and therapeutic opportunities. *Nature Neuroscience.* 2011 oct 26;14(11):1390-7.
152. Cumming TB, Brodtmann A. Can stroke cause neurodegenerative dementia? *Int J Stroke.* 2011 oct;6(5):416-24.
153. Kokmen E, Whisnant JP, O'Fallon WM, Chu CP, Beard CM. Dementia after ischemic stroke: a population-based study in Rochester, Minnesota (1960-1984). *Neurology.* 1996 janv;46(1):154-9.
154. Vermeer SE, Prins ND, den Heijer T, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MMB. Silent brain infarcts and the risk of dementia and cognitive decline. *N. Engl. J. Med.* 2003 mars 27;348(13):1215-22.
155. Suter O-C, Sunthorn T, Kraftsik R, Straubel J, Darekar P, Khalili K, et al. Cerebral hypoperfusion generates cortical watershed microinfarcts in Alzheimer disease. *Stroke.* 2002 août;33(8):1986-92.
156. Roher AE, Tyas SL, Maarouf CL, Dausgs ID, Kokjohn TA, Emmerling MR, et al. Intracranial atherosclerosis as a contributing factor to Alzheimer's disease dementia. *Alzheimers Dement.* 2011 juill;7(4):436-44.
157. Beach TG, Wilson JR, Sue LI, Newell A, Poston M, Cisneros R, et al. Circle of Willis atherosclerosis: association with Alzheimer's disease, neuritic plaques and neurofibrillary tangles. *Acta Neuropathol.* 2007 janv;113(1):13-21.
158. Hofman A, Ott A, Breteler MM, Bots ML, Slooter AJ, van Harskamp F, et al. Atherosclerosis, apolipoprotein E, and prevalence of dementia and Alzheimer's disease in the Rotterdam Study. *Lancet.* 1997 janv 18;349(9046):151-4.
159. Honig LS, Kukull W, Mayeux R. Atherosclerosis and AD: analysis of data from the US National Alzheimer's Coordinating Center. *Neurology.* 2005 févr 8;64(3):494-500.
160. Isingrini E, Desmidt T, Belzung C, Camus V. Endothelial dysfunction: A potential therapeutic target for geriatric depression and brain amyloid deposition in Alzheimer's disease? *Curr Opin Investig Drugs.* 2009 janv;10(1):46-55.
161. Miyakawa T. Vascular pathology in Alzheimer's disease. *Psychogeriatrics.* 2010;10(1):39-44.
162. Girouard H, Iadecola C. Neurovascular coupling in the normal brain and in hypertension, stroke, and Alzheimer disease. *J Appl Physiol.* 2006 janv 1;100(1):328-35.
163. Leenders KL, Perani D, Lammertsma AA, Heather JD, Buckingham P, Healy MJ, et al. Cerebral blood flow, blood volume and oxygen utilization. Normal values and effect of age. *Brain.* 1990 févr;113 (Pt 1):27-47.
164. Paulson OB, Hasselbalch SG, Rostrup E, Knudsen GM, Pelligrino D. Cerebral blood flow response to functional activation. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2010 janv;30(1):2-14.
165. de la Torre JC, Fortin T, Park GA, Saunders JK, Kozlowski P, Butler K, et al. Aged but not young rats develop metabolic, memory deficits after chronic brain ischaemia. *Neurol. Res.* 1992;14(2 Suppl):177-80.
166. Ruitenberg A, den Heijer T, Bakker SLM, van Swieten JC, Koudstaal PJ, Hofman A, et al. Cerebral hypoperfusion and clinical onset of dementia: the Rotterdam Study. *Ann. Neurol.* 2005 juin;57(6):789-94.

167. Smith CD, Andersen AH, Kryscio RJ, Schmitt FA, Kindy MS, Blonder LX, et al. Altered brain activation in cognitively intact individuals at high risk for Alzheimer's disease. *Neurology*. 1999 oct 22;53(7):1391-6.
168. de la Torre JC. Pathophysiology of neuronal energy crisis in Alzheimer's disease. *Neurodegener Dis*. 2008;5(3-4):126-32.
169. Wheaton WW, Chandel NS. Hypoxia. 2. Hypoxia regulates cellular metabolism. *Am. J. Physiol., Cell Physiol*. 2011 mars;300(3):C385-393.
170. Kalaria RN. Vascular basis for brain degeneration: faltering controls and risk factors for dementia. *Nutr. Rev*. 2010 déc;68 Suppl 2:S74-87.
171. Loh KP, Huang SH, De Silva R, Tan BKH, Zhu YZ. Oxidative stress: apoptosis in neuronal injury. *Curr Alzheimer Res*. 2006 sept;3(4):327-37.
172. Sugawara T, Chan PH. Reactive oxygen radicals and pathogenesis of neuronal death after cerebral ischemia. *Antioxid. Redox Signal*. 2003 oct;5(5):597-607.
173. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MTD, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int. J. Biochem. Cell Biol*. 2007;39(1):44-84.
174. Shichita T, Sakaguchi R, Suzuki M, Yoshimura A. Post-Ischemic Inflammation in the Brain. *Front Immunol*. 2012;3:132.
175. Hommet C, Mondon K, Constans T, Beaufils E, Desmidt T, Camus V, et al. Review of cerebral microangiopathy and Alzheimer's disease: relation between white matter hyperintensities and microbleeds. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2011;32(6):367-78.
176. Kalaria RN, Bhatti SU, Palatinsky EA, Pennington DH, Shelton ER, Chan HW, et al. Accumulation of the beta amyloid precursor protein at sites of ischemic injury in rat brain. *Neuroreport*. 1993 févr;4(2):211-4.
177. Horsburgh K, Reimer MM, Holland P, Chen G, Scullion G, Fowler JH. Axon-glia disruption: the link between vascular disease and Alzheimer's disease? *Biochem. Soc. Trans*. 2011 août;39(4):881-5.
178. Kitaguchi H, Tomimoto H, Ihara M, Shibata M, Uemura K, Kalaria RN, et al. Chronic cerebral hypoperfusion accelerates amyloid beta deposition in APPSwInd transgenic mice. *Brain Res*. 2009 oct 19;1294:202-10.
179. Sun X, He G, Qing H, Zhou W, Dobie F, Cai F, et al. Hypoxia facilitates Alzheimer's disease pathogenesis by up-regulating BACE1 gene expression. *PNAS*. 2006 mai 12;103(49):18727-32.
180. Zhang X, Zhou K, Wang R, Cui J, Lipton SA, Liao F-F, et al. Hypoxia-inducible factor 1alpha (HIF-1alpha)-mediated hypoxia increases BACE1 expression and beta-amyloid generation. *J. Biol. Chem*. 2007 avr 13;282(15):10873-80.
181. Wang Z, Yang D, Zhang X, Li T, Li J, Tang Y, et al. Hypoxia-induced down-regulation of neprilysin by histone modification in mouse primary cortical and hippocampal neurons. *PLoS ONE*. 2011;6(4):e19229.
182. Nicolakakis N, Hamel E. Neurovascular function in Alzheimer's disease patients and experimental models. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. 2011 avr 6;31(6):1354-70.
183. Weingarten MD, Lockwood AH, Hwo SY, Kirschner MW. A protein factor essential for microtubule assembly. *PNAS*. 1975 janv 5;72(5):1858-62.
184. Fang H, Zhang L-F, Meng F-T, Du X, Zhou J-N. Acute hypoxia promote the phosphorylation of tau via ERK pathway. *Neurosci. Lett*. 2010 mai 3;474(3):173-7.

185. Bancher C, Brunner C, Lassmann H, Budka H, Jellinger K, Wiche G, et al. Accumulation of abnormally phosphorylated τ precedes the formation of neurofibrillary tangles in Alzheimer's disease. *Brain Research*. 1989 janv 16;477(1-2):90-9.
186. Higuchi M, Lee VMY, Trojanowski JQ. Tau and axonopathy in neurodegenerative disorders. *Neuromolecular Med*. 2002;2(2):131-50.
187. Kanaan NM, Pigino GF, Brady ST, Lazarov O, Binder LI, Morfini GA. Axonal degeneration in Alzheimer's disease: When signaling abnormalities meet the axonal transport system. *Experimental neurology* [Internet]. 2012 juin 19 [cité 2012 août 23]; Available de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22721767>
188. Wen Y, Yang S, Liu R, Brun-Zinkernagel AM, Koulen P, Simpkins JW. Transient cerebral ischemia induces aberrant neuronal cell cycle re-entry and Alzheimer's disease-like tauopathy in female rats. *J. Biol. Chem*. 2004 mai 21;279(21):22684-92.
189. CNEG. Vieillesse - Module 5. 2e éd. Elsevier Masson; 2010.
190. de la Torre JC, Stefano GB. Evidence that Alzheimer's disease is a microvascular disorder: the role of constitutive nitric oxide. *Brain Res. Brain Res. Rev*. 2000 déc;34(3):119-36.
191. Grammas P. A damaged microcirculation contributes to neuronal cell death in Alzheimer's disease. *Neurobiol. Aging*. 2000 avr;21(2):199-205.
192. Bloch EH. Principles of the microvascular system. *Invest Ophthalmol*. 1966 juin;5(3):250-5.
193. Misra A, Ganesh S, Shahiwala A, Shah SP. Drug delivery to the central nervous system: a review. *J Pharm Pharm Sci*. 2003 août;6(2):252-73.
194. Peppiatt CM, Howarth C, Mobbs P, Attwell D. Bidirectional control of CNS capillary diameter by pericytes. *Nature*. 2006 oct 12;443(7112):700-4.
195. Bell RD, Winkler EA, Sagare AP, Singh I, LaRue B, Deane R, et al. Pericytes control key neurovascular functions and neuronal phenotype in the adult brain and during brain aging. *Neuron*. 2010 nov 4;68(3):409-27.
196. Hirschi KK, D'Amore PA. Pericytes in the microvasculature. *Cardiovasc. Res*. 1996 oct;32(4):687-98.
197. Abbott NJ, Patabendige AAK, Dolman DEM, Yusof SR, Begley DJ. Structure and function of the blood-brain barrier. *Neurobiol. Dis*. 2010 janv;37(1):13-25.
198. Zlokovic BV. The blood-brain barrier in health and chronic neurodegenerative disorders. *Neuron*. 2008 janv 24;57(2):178-201.
199. Abbott NJ, Rönnbäck L, Hansson E. Astrocyte-endothelial interactions at the blood-brain barrier. *Nature Reviews Neuroscience*. 2006 janv 1;7(1):41-53.
200. Karbowski J. Scaling of brain metabolism and blood flow in relation to capillary and neural scaling. *PLoS ONE*. 2011;6(10):e26709.
201. White L, Petrovitch H, Hardman J, Nelson J, Davis DG, Ross GW, et al. Cerebrovascular pathology and dementia in autopsied Honolulu-Asia Aging Study participants. *Ann. N. Y. Acad. Sci*. 2002 nov;977:9-23.
202. Latour LL, Kang D-W, Ezzeddine MA, Chalela JA, Warach S. Early blood-brain barrier disruption in human focal brain ischemia. *Ann. Neurol*. 2004 oct;56(4):468-77.
203. Hawkins BT, Davis TP. The blood-brain barrier/neurovascular unit in health and disease. *Pharmacol. Rev*. 2005 juin;57(2):173-85.

204. Hartz AMS, Miller DS, Bauer B. Restoring blood-brain barrier P-glycoprotein reduces brain amyloid-beta in a mouse model of Alzheimer's disease. *Mol. Pharmacol.* 2010 mai;77(5):715-23.
205. Bateman RJ, Munsell LY, Morris JC, Swarm R, Yarasheski KE, Holtzman DM. Human amyloid-beta synthesis and clearance rates as measured in cerebrospinal fluid in vivo. *Nat. Med.* 2006 juill;12(7):856-61.
206. Mawuenyega KG, Sigurdson W, Ovod V, Munsell L, Kasten T, Morris JC, et al. Decreased clearance of CNS beta-amyloid in Alzheimer's disease. *Science.* 2010 déc 24;330(6012):1774.
207. Morita T, Mizutani Y, Sawada M, Shimada A. Immunohistochemical and ultrastructural findings related to the blood-brain barrier in the blood vessels of the cerebral white matter in aged dogs. *J. Comp. Pathol.* 2005 juill;133(1):14-22.
208. Salvador GA, Uranga RM, Giusto NM. Iron and mechanisms of neurotoxicity. *Int J Alzheimers Dis.* 2010;2011:720658.
209. Zhang L, Zhao B, Yew DT, Kusiak JW, Roth GS. Processing of Alzheimer's amyloid precursor protein during H₂O₂-induced apoptosis in human neuronal cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1997 juin 27;235(3):845-8.
210. Cesarman-Maus G, Hajjar KA. Molecular mechanisms of fibrinolysis. *Br. J. Haematol.* 2005 mai;129(3):307-21.
211. Schenone M, Furie BC, Furie B. The blood coagulation cascade. *Curr. Opin. Hematol.* 2004 juill;11(4):272-7.
212. Chen B, Cheng Q, Yang K, Lyden PD. Thrombin mediates severe neurovascular injury during ischemia. *Stroke.* 2010 oct;41(10):2348-52.
213. Tsirka SE. Tissue plasminogen activator as a modulator of neuronal survival and function. *Biochem. Soc. Trans.* 2002 avr;30(2):222-5.
214. Chen ZL, Strickland S. Neuronal death in the hippocampus is promoted by plasmin-catalyzed degradation of laminin. *Cell.* 1997 déc 26;91(7):917-25.
215. Tsirka SE, Rogove AD, Bugge TH, Degen JL, Strickland S. An extracellular proteolytic cascade promotes neuronal degeneration in the mouse hippocampus. *J. Neurosci.* 1997 janv 15;17(2):543-52.
216. Chen B, Friedman B, Whitney MA, Winkle JAV, Lei I-F, Olson ES, et al. Thrombin activity associated with neuronal damage during acute focal ischemia. *J. Neurosci.* 2012 mai 30;32(22):7622-31.
217. Mhatre M, Nguyen A, Kashani S, Pham T, Adesina A, Grammas P. Thrombin, a mediator of neurotoxicity and memory impairment. *Neurobiol. Aging.* 2004 juill;25(6):783-93.
218. Wyss-Coray T. Inflammation in Alzheimer disease: driving force, bystander or beneficial response? *Nat. Med.* 2006 sept;12(9):1005-15.
219. Janelisins MC, Mastrangelo MA, Oddo S, LaFerla FM, Federoff HJ, Bowers WJ. Early correlation of microglial activation with enhanced tumor necrosis factor-alpha and monocyte chemoattractant protein-1 expression specifically within the entorhinal cortex of triple transgenic Alzheimer's disease mice. *Journal of Neuroinflammation.* 2005 oct 18;2(1):23.
220. Austin BP, Nair VA, Meier TB, Xu G, Rowley HA, Carlsson CM, et al. Effects of hypoperfusion in Alzheimer's disease. *J. Alzheimers Dis.* 2011;26 Suppl 3:123-33.
221. Gouw AA, Seewann A, van der Flier WM, Barkhof F, Rozemuller AM, Scheltens P, et al. Heterogeneity of small vessel disease: a systematic review of MRI and histopathology correlations. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 2011 févr;82(2):126-35.

222. Cottier J-P, Edjlali M, Gaillard M-A, Domengie F, Aljishi A, Casals X, et al. Pathology of small cerebral arteries demonstrated by MRI: a marker of aging? *Geriatric et psychologie neuropsychiatrie du vieillissement*. 2011 déc 1;9(4):465-75.
223. Park KW, Yoon HJ, Kang D-Y, Kim BC, Kim S, Kim JW. Regional cerebral blood flow differences in patients with mild cognitive impairment between those who did and did not develop Alzheimer's disease. *Psychiatry Res [Internet]*. 2012 sept 11 [cité 2012 sept 23]; Available de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22980226>
224. Enzmann DR, Pelc NJ. Brain motion: measurement with phase-contrast MR imaging. *Radiology*. 1992 déc;185(3):653-60.
225. Poncelet BP, Wedeen VJ, Weisskoff RM, Cohen MS. Brain parenchyma motion: measurement with cine echo-planar MR imaging. *Radiology*. 1992 déc;185(3):645-51.
226. Greitz D, Wirestam R, Franck A, Nordell B, Thomsen C, Ståhlberg F. Pulsatile brain movement and associated hydrodynamics studied by magnetic resonance phase imaging. The Monro-Kellie doctrine revisited. *Neuroradiology*. 1992;34(5):370-80.
227. Camus V, Kraehenbühl H, Preisig M, Büla CJ, Waeber G. Geriatric depression and vascular diseases: what are the links? *Journal of Affective Disorders*. 2004 juill;81(1):1-16.
228. van den Heuvel DMJ, Admiraal-Behloul F, ten Dam VH, Olofsen H, Bollen ELEM, Murray HM, et al. Different progression rates for deep white matter hyperintensities in elderly men and women. *Neurology*. 2004 nov 9;63(9):1699-701.
229. McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology*. 1984 juill;34(7):939-44.
230. 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 nov;12(3):189-98.
231. Lawton MP, Brody EM. Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. *Gerontologist*. 1969;9(3):179-86.
232. American Psychiatric Association. *DSM-IV-TR Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux : Texte révisé*. 2e éd. Editions Masson; 2003.
233. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc*. 2005 avr;53(4):695-9.
234. Sadik J, Riquier V, Koskas P, Zylberberg F, Beyloune-Mainardi C, Szymaragd V, et al. Écho-Doppler transcrânien : Mise au point. *Journal de Radiologie*. 2001 juill;82(7):821-31.
235. Dickinson RJ, Hill CR. Measurement of soft tissue motion using correlation between A-scans. *Ultrasound Med Biol*. 1982;8(3):263-71.
236. Whitley E, Ball J. Statistics review 6: Nonparametric methods. *Critical Care*. 2002;6(6):509.
237. Siegel S. *Nonparametric statistics for the behavioral sciences*. McGraw-Hill; 1956.
238. Zou KH, Tuncali K, Silverman SG. Correlation and simple linear regression. *Radiology*. 2003 juin;227(3):617-22.
239. Zar JH. Significance Testing of the Spearman Rank Correlation Coefficient. *Journal of the American Statistical Association*. 1972 sept;67(339):578.

240. O'Rourke MF, Hashimoto J. Mechanical factors in arterial aging: a clinical perspective. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007 juill 3;50(1):1-13.
241. O'Rourke MF, Taylor MG. Input Impedance of the Systemic Circulation. *Circulation Research.* 1967 janv 4;20(4):365-80.
242. Lakatta EG. Cardiovascular aging in health. *Clin. Geriatr. Med.* 2000 août;16(3):419-44.
243. Virmani R, Avolio AP, Mergner WJ, Robinowitz M, Herderick EE, Cornhill JF, et al. Effect of aging on aortic morphology in populations with high and low prevalence of hypertension and atherosclerosis. Comparison between occidental and Chinese communities. *Am. J. Pathol.* 1991 nov;139(5):1119-29.
244. Otsuki T, Maeda S, Kesen Y, Yokoyama N, Tanabe T, Sugawara J, et al. Age-Related Reduction of Systemic Arterial Compliance Induces Excessive Myocardial Oxygen Consumption during Sub-Maximal Exercise. *Hypertension Research.* 2006;29(2):65-73.
245. Avolio AP, Chen SG, Wang RP, Zhang CL, Li MF, O'Rourke MF. Effects of aging on changing arterial compliance and left ventricular load in a northern Chinese urban community. *Circulation.* 1983 juill;68(1):50-8.
246. Mitchell GF, van Buchem MA, Sigurdsson S, Gotal JD, Jonsdottir MK, Kjartansson Ó, et al. Arterial stiffness, pressure and flow pulsatility and brain structure and function: the Age, Gene/Environment Susceptibility--Reykjavik study. *Brain.* 2011 nov;134(Pt 11):3398-407.
247. Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch. Neurol.* 1999 mars;56(3):303-8.

VI Annexes

VI.1 Avis du comité de protection des personnes



**Comité de Protection des Personnes
TOURS - Région Centre - Ouest 1**
<http://cpp.med.univ-tours.fr>

Dr Philippe BERTRAND
Président ☎ 02-47-47-80-79
E-mail : bertrand@med.univ-tours.fr

Mme Anne OULES
Vice-Présidente ☎ 02-47-47-82-25

Mme Marie-Pierre ADAM
Secrétaire Générale ☎ 02-54-23-33-10

Mme Catherine ROUSSEL
Secrétaire Générale ☎ 02-47-47-97-89

M. Jean-Louis GIRAULT
Trésorier ☎ 02-47-39-44-08

Secrétariat Administratif
Mme Gaëlle BENHARRAT
Tél. : 02-47-47-82-21
Fax : 02-47-47-84-39
E-Mail : cpp@med.univ-tours.fr

**ARC / CIC-CIT
Bretonneau**

Tours, le 16 décembre 2010

Dossier CPP n ° 2009-R30
Réf. étude : PHAO09-CH/IMMA
N° ID RCB : 2009-A01181-56
Investigateur : Pr J-Ph COTTIER, CHRU TOURS
CC : AFSSAPS - DEMEB

Madame,

Le Comité de TOURS, dans sa séance du 14 décembre 2010, a examiné la **modification substantielle n° 1** au protocole intitulé :

◆ *Rôle des lésions de leucoaraïose dans les troubles de la marche des sujets atteints de maladie d'Alzheimer au stade léger.*

Le Comité donne un **Avis Favorable**.

Respectueusement.

Le Président,

Docteur Philippe BERTRAND

Fax émis par : 33155073642	AFSSAPS U.E.C.	28-12-10 13:41	Pg: 1/1																
 Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé	AUTORISATION DE MODIFICATION (S) SUBSTANTIELLE (S) D'ESSAI(S) CLINIQUE(S) NE PORTANT PAS SUR UN PRODUIT DE SANTÉ (ESSAI(S)-HPS)																		
	Nombre de pages : 1 (Incluant la page de garde) Date : 28 DEC. 2010																		
Envoi par Télécopie																			
Identifiants de la (des) modification(s) et du (des) essai(s) concerné(s)																			
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 25%;">Promoteur</td> <td colspan="3">CHRU TOURS</td> </tr> <tr> <td>Réf. Essai(s)</td> <td colspan="3">Réf. Modification(s)</td> </tr> <tr> <td>N° ID RCB</td> <td>Réf. Afssaps</td> <td>Réf. Afssaps</td> <td>Réf. Promoteur (item D.1 du formulaire de demande d'AMS)</td> </tr> <tr> <td>2009-A01181-56</td> <td>B91447-80</td> <td>S91447-8001</td> <td>Courriel daté du 20/12/2010</td> </tr> </table>				Promoteur	CHRU TOURS			Réf. Essai(s)	Réf. Modification(s)			N° ID RCB	Réf. Afssaps	Réf. Afssaps	Réf. Promoteur (item D.1 du formulaire de demande d'AMS)	2009-A01181-56	B91447-80	S91447-8001	Courriel daté du 20/12/2010
Promoteur	CHRU TOURS																		
Réf. Essai(s)	Réf. Modification(s)																		
N° ID RCB	Réf. Afssaps	Réf. Afssaps	Réf. Promoteur (item D.1 du formulaire de demande d'AMS)																
2009-A01181-56	B91447-80	S91447-8001	Courriel daté du 20/12/2010																
Expéditeur AFSSAPS / DEMEB / Département de l'évaluation des essais cliniques et des médicaments à statut particulier Unité essais cliniques médicaments et hors produits de santé Dossier suivi par : Carine CONDY Tél : 33 (0) 1 55 87 36 41 / Fax : 33 (0) 1 55 87 36 42		Destinataire (demandeur : nom / société / tél.) Alette DECOCK CHRU Tours 02 34 37 89 65 Fax 02 47 47 38 76																	
<p>Vu le code de la santé publique et notamment les articles L. 1123-9, R. 1123-37 et vu la ou les autorisations d'essais cliniques délivrées par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) pour le ou les essais cliniques ci-dessus référencés ;</p> <p>Vu le dossier de demande d'autorisation de modification(s) substantielle(s) adressé à l'Afssaps ;</p> <p>L'autorisation mentionnée à l'article L. 1123-9 du code de la santé publique est accordée pour la (les) modification(s) substantielle(s) identifiée(s) ci-dessus, pour les aspects relevant de la compétence de l'Afssaps.</p>																			
Pour le Directeur Général et par déléguation Dr Philippe VELLA Chef de l'unité essais cliniques médicaments et hors produits de santé 28 DEC. 2010																			
<p>Pour toute demande d'informations complémentaires concernant cette autorisation, je vous recommande de solliciter un rendez-vous téléphonique en adressant à cet effet un courriel <u>uniquement</u> sur la boîte contact-essaiscliniques@afssaps.sante.fr. Je vous demande de veiller à reporter dans l'objet du message uniquement les mentions suivantes : MSA / BXXXX-YYYY.</p> <p>Par ailleurs, afin d'optimiser la gestion d'autres dossiers de modifications substantielles (MS) que vous pourriez être amené(e) à déposer pour l'(les) essai(s) cité(s) en objet, je vous recommande de les transmettre par courriel adressé <u>uniquement</u> sur la boîte ams-essaiscliniques@afssaps.sante.fr. Je vous précise qu'il vous est possible d'utiliser à cet effet le système de messagerie électronique sécurisée Eudralink. Lors de l'envoi de ces dossiers, je vous demande de veiller à reporter dans l'objet du message les mentions suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - pour les MS transmises à l'Afssaps pour information : MSI / BXXXX-YY ; - pour les MS soumises pour autorisation ou pour les dossiers mixtes (comportant des modifications soumises pour autorisation et d'autres pour information) : MSA / BXXXX-YY. 																			
Si vous ne recevez pas toutes les pages de cette télécopie, veuillez contacter le secrétariat de l'Unité essais cliniques médicaments et hors produits de santé au : 33 (0) 1 55 87 36 41.																			
Confidentialité Cette transmission est à l'attention exclusive du(des) destinataire(s) ci-dessus mentionné(s) et peut contenir des informations privilégiées et/ou confidentielles. Si vous n'êtes pas le destinataire voulu ou une personne mandatée pour lui remettre cette transmission, vous avez reçu ce document par erreur et toute utilisation, révélation, copie ou communication de son contenu est interdite. Si vous avez reçu cette transmission par erreur, veuillez nous en informer par téléphone immédiatement et nous retourner le message original par courrier. Merci.		Confidentiality This transmission is intended to the addressee(s) listed above only and may contain preferential or/and confidential information. If you are not the intended recipient, you are hereby notified that you have received the document by mistake and any use, disclosure, copying or communication of the content of this transmission is prohibited. If you have received this transmission by mistake, please call us immediately and return the original message by mail. Thank you.																	
143/147, bd Anatole France - F-93285 Saint-Denis cedex - tél. +33 (0) 1 55 87 30 00 - www.afssaps.sante.fr																			
			Page 1 sur 1																



Consentement de participation à l'étude ancillaire de l'étude IMMA

Le Dr (Service de, tél) , médecin investigateur, m'a proposé de participer à une étude ancillaire organisée :

- ▶ par le CHRU de TOURS, 2, bd Tonnellé 37044 Tours cedex 9
- ▶ et nécessitant la réalisation d'une échographie cérébrale et de la mesure de la fonction endothéliale par hyperhémie provoquée.

Après avoir reçu oralement et par écrit (lettre d'information étude ancillaire version n°2 du 08/12/2010) toutes les informations nécessaires pour comprendre l'intérêt de cette étude ancillaire, ses contraintes et ses risques éventuels ainsi que ce qui m'est demandé de faire dans le cadre de ma participation, et ayant pu disposer d'un délai de réflexion suffisant ;

- Sachant que je suis libre de refuser ou de décider à tout moment de ne plus participer sans que cela ait de conséquence sur la qualité de mes soins ; sachant que je peux à tout moment obtenir des informations complémentaires auprès du médecin investigateur.
- Sachant que mon médecin a le droit d'interrompre ma participation à l'étude s'il pense que cela est bénéfique pour moi.
- Sachant que cette étude est menée en conformité avec le Code de la Santé Publique, titre II du livre premier relatif aux recherches biomédicales
- Sachant que conformément à la loi, le CHRU de Tours, promoteur de cette étude a souscrit une assurance de responsabilité auprès de la compagnie SHAM (Société Hospitalière d'Assurances Mutuelles – 18 rue E Rochet – 69372 Lyon cedex 08. Contrat n°131113) afin de couvrir tout préjudice corporel ou toute incapacité que pourrait entraîner cette étude.

Je soussignée, Mme, Melle (nom, prénom) :

Adresse :

Atteste que je suis affiliée à un régime de sécurité sociale ou bénéficiaire d'un tel régime et ACCEPTE LIBREMENT ET VOLONTAIREMENT DE PARTICIPER À CETTE ÉTUDE ANCILLAIRE DANS LES CONDITIONS PRÉCISÉES DANS LA NOTE D'INFORMATION

Fait à, le

Signature de l'investigateur
(ou du médecin qui le représente)

Signature du sujet précédée de la
mention « Lu et approuvé »

Nom et Signature de la personne de confiance / ou du proche

- Cet accord ne décharge en rien les organisateurs de l'étude de leur responsabilité à mon égard.
- J'accepte le traitement informatisé des données nominatives qui me concernent en conformité avec les dispositions de la loi 78-17 « Informatique, fichiers et Libertés » du 6 janvier 1978 modifiée le 6 août 2004. Mon identité restera confidentielle et les données me concernant seront rendues anonymes. Elles ne pourront être consultées que par les organisateurs de l'étude ou leurs représentants ainsi que par des membres des Autorités de Santé. Conformément à l'article L. 1111-7 du code de la santé publique, je pourrai exercer mon droit de regard et de rectification sur les données me concernant par l'intermédiaire du médecin de mon choix.

Fait en trois exemplaires : un exemplaire est remis au sujet, l'original est conservé par le médecin investigateur, une copie est conservée dans le dossier médical.

VI.4 Formulaire d'information



NOTE D'INFORMATION DE L'ÉTUDE ANCILLAIRE A L'ÉTUDE IMMA
« Rôle des Lésions de Leucoaraiose dans les troubles de la marche des sujets atteints de Maladie d'Alzheimer au stade léger »

Madame, Mademoiselle,

Vous avez accepté de participer à l'étude IMMA "trouble de la marche et MA" réalisée au sein du CHRU de Tours.

Ce protocole de recherche implique la réalisation d'un test de marche et d'une IRM cérébrale.

Nous souhaitons vous proposer de réaliser deux examens complémentaires dans le cadre de cette étude. Le premier examen consiste en une mesure échographique de la pulsativité cérébrale, le second en une mesure de la réactivité vasculaire périphérique par un test d'hyperhémie provoquée à l'aide d'un laser Doppler.

La mesure de la pulsativité cérébrale est une technique nouvelle d'imagerie cérébrale développée par notre équipe de recherche (Unité INSERM U930-CNRS ERL 3106 - Tours) qui permet de mesurer les déplacements du tissu cérébral secondaires aux pulsations cardiaques. Ces mouvements sont considérés comme reflétant la perfusion c'est-à-dire la circulation sanguine du cerveau. Cette technique a déjà été utilisée par notre équipe pour évaluer la perfusion cérébrale chez des personnes souffrant de diabète et de dépression. Elle n'a encore jamais été utilisée chez des sujets en bonne santé ou souffrant de maladie d'Alzheimer. Il n'y a de plus à ce jour aucune donnée permettant de comparer les résultats de cette technique d'imagerie avec celle de l'ASL dont vous allez bénéficier par l'examen d'IRM.

La mesure de la réactivité vasculaire est une technique éprouvée d'évaluation de la fonction vasculaire -c'est-à-dire de l'état des vaisseaux sanguins au moyen d'un capteur Laser Doppler.

DEROULEMENT PRATIQUE

Votre participation à cette étude ancillaire sera limitée à la réalisation d'une échographie cérébrale et à la mesure de la vitesse de propagation de l'onde de pouls.

Ces deux examens seront pratiqués, dans la mesure du possible, le même jour que les examens de l'étude principale.

L'échographie cérébrale dure 20 minutes, et consiste en l'acquisition d'images par une sonde échographique placée dans la zone temporale du cerveau, et maintenue à l'aide d'un casque porté par le sujet placé en position assise. La procédure est indolore, sans inconfort particulier et n'a pas d'effet secondaire connu.

Pour le test d'hyperhémie, un capteur Laser Doppler (système de mesure du flux sanguin) est placé sur l'index du sujet allongé au repos, et la mesure est réalisée après relâchement d'un brassard gonflé en amont du membre à l'extrémité duquel est placé le capteur. L'enregistrement des données n'excède pas une vingtaine de minutes. Il n'y

PHAO09 CH/IMMA - RCB N° 2009-A01181-56 Etude ancillaire-version n° 2 - 08/12/2010



dents médicaux et chirurgicaux et sur les traitements que vous prenez. Les données concernant les personnes participant à cette étude ne feront pas l'objet d'information autre qu'anonyme par un numéro codé en ne gardant que les premières lettres de vos nom et prénom.

Le fichier informatique utilisé pour réaliser la présente recherche fait l'objet d'une déclaration auprès de la CNIL en application des articles 40-1 et suivants de la loi 78-17 « Informatique, fichiers et Libertés » du 6 janvier 1978 modifiée le 6 août 2004.

Votre participation à cette étude ancillaire est purement volontaire. Vous pouvez décider d'interrompre votre participation à tout moment et pour n'importe quelle raison sans que cela ne change votre prise en charge médicale ou les avantages auxquels vous avez droit. Si vous décidez d'interrompre votre participation à cette étude, vous devez en informer l'investigateur.

Vous pourrez recevoir les résultats de cette étude si vous en faites la demande auprès du médecin investigateur.

Vous avez désormais la possibilité de poser toute question concernant cette étude au médecin investigateur. Un temps de réflexion de 7 jours est recommandé.

Nous vous remercions de votre attention pour la lecture de cette information.

Paraphé

PHAO09 CH/IMMA - RCB N° 2009-A01181-56 Etude ancillaire-version n° 2 - 08/12/2010



pas d'effet secondaire connu de cet examen, et le seul inconfort qu'il procure est celui du maintien d'un brassard occlusif sur le membre supérieur pendant quelques minutes.

Tout résultat inattendu mis en évidence par ces examens vous sera expliqué, une prise en charge complémentaire vous sera alors proposée et votre médecin traitant informé.

Tout effet secondaire sera signalé immédiatement au promoteur, au Comité de Protection des Personnes de Tours – Région Centre ainsi qu'au Comité de surveillance de l'étude avec la documentation qui s'y rapporte afin de prendre les mesures appropriées pour assurer la sécurité des personnes participantes.

Quels sont les contraintes et risques prévisibles liés à cette étude ?

L'échographie cérébrale pratiquée dans cette étude est une méthode non invasive ne comportant aucun effet biologique connu.

La mesure effectuée au moyen du capteur doppler placé sur l'index est une technique courante ne présentant pas non plus de risque particulier.

Quels sont les bénéfices indirects attendus ?

Cette étude ne vous apportera aucun bénéfice particulier. Les résultats contribueront à une meilleure connaissance des liens entre la maladie d'Alzheimer et la perfusion vasculaire cérébrale et périphérique. Les résultats de cette étude devraient, à terme, permettre d'améliorer les actions de prévention (prise en charge précoce des facteurs de risque vasculaire) et possiblement de développer un nouvel outil de diagnostic précoce de la maladie d'Alzheimer.

DISPOSITIONS REGLEMENTAIRE

Les investigateurs de l'étude et le promoteur ont suivi les dispositions de la Loi de santé publique n° 2004-806 du 9 août 2004 pour la protection des personnes participant à la Recherche Biomédicale :

- ce projet a obtenu l'avis favorable du Comité de Protection des Personnes le XX / XX / XXXX ainsi que l'autorisation des autorités de santé.
- le CHRU de Tours a souscrit une assurance de responsabilité auprès de la compagnie SHAM (Société Hospitalière d'Assurances Mutuelles - 18 rue E Rochet - 69372 Lyon cedex 08. Contrat n°131113) afin de couvrir tout préjudice corporel ou toute incapacité que pourrait entraîner cette étude.

Confidentialité

Cette étude sera réalisée dans le respect du secret médical et de l'anonymat des personnes. Nous enregistrerons certaines informations nécessaires à l'analyse des résultats sur votre état civil, sur vos éventuels antécédents.

PHAO09 CH/IMMA - RCB N° 2009-A01181-56 Etude ancillaire-version n° 2 - 08/12/2010

Vu, le Directeur de Thèse

**Vu, le Doyen
de la Faculté de médecine de TOURS**

Faculté de Médecine de TOURS

LORETTE Adrien

Thèse n°

76 pages – 3 tableaux – 11 figures

Résumé :

De nombreuses données scientifiques suggèrent qu'une altération prolongée de la vascularisation cérébrale pourrait être à l'origine des formes sporadiques de la maladie d'Alzheimer. L'hypothèse amyloïde de la MA est désormais controversée par certains auteurs et l'hypothèse vasculaire de la MA pourrait s'avérer une alternative pertinente aussi bien sur le plan de l'explication physiopathologique que de la prise en charge thérapeutique, en particulier préventive. Dans la première partie de cette thèse nous présentons le modèle vasculaire de la maladie d'Alzheimer au travers d'une revue exploratoire de la littérature scientifique. Nous abordons successivement les aspects épidémiologiques, expérimentaux et la physiopathologie de ce modèle. La seconde partie de ce travail présente les résultats d'une étude de faisabilité impliquant la mesure échographique de la pulsatilité cérébrale (tissue pulsatility imaging – TPI), une nouvelle technique non invasive simple, peu onéreuse, et précise, d'exploration de la qualité de la circulation cérébrale dans la caractérisation des maladies d'Alzheimer en phase précoce de leur évolution. Nous avons comparé dans une étude pilote des sujets souffrant de la maladie d'Alzheimer avec des sujets contrôles indemnes de tout trouble cognitif. Les résultats suggèrent un profil cérébrovasculaire complexe associé à la MA qui pourrait être caractérisé par la TPI en complément d'autres méthodes d'imagerie cérébrale comme l'IRM.

Mots clés :

Maladie d'Alzheimer, hypothèse vasculaire, hypoperfusion cérébrale chronique, pulsatilité cérébrale, ultrasons

Jury :

Président de Jury : Monsieur le Professeur Philippe GAILLARD
Membres du jury : Madame le Professeur Caroline HOMMET
Monsieur le Professeur Vincent CAMUS
Monsieur le Professeur Jean-Marie VANELLE
Monsieur le Docteur Thomas DESMIDT

Date de la soutenance : le 18 octobre 2012