

Collection « Rapports de l'Académie nationale de médecine »
dirigée par André Raymond Ardaillou, secrétaire perpétuel

Vieillessement et démences :

un défi médical, scientifique
et socio-économique

Jean-Paul Tillement

Jean-Jacques Hauw

Vassilios Papadopoulos

Médecine Sciences
Publications

Table des matières

Liste des auteurs	III
Abréviations	XI
Deuxième réunion franco-qubécoise	XV
L'Académie nationale de médecine et le Québec	XVII

De la prévention à la clinique et aux aspects socio-économiques

Chapitre 1

Alzheimer : prise en charge et organisation des soins

1. Diagnostic	4
2. Prise en charge au domicile	5
3. Prise en charge en institution	8
4. Fin de vie	9
5. Recherche	9
Discussion	11

Chapitre 2

La prévention de la démence doit débuter bien avant l'âge d'or : une révision des facteurs de risque

1. Facteurs classiques de risque vasculaires	13
2. Facteurs liés au style de vie	15
3. Pratique de l'activité physique et cognition	15
4. Aspects nutritionnels et la cognition	16
5. Résultats de la cohorte québécoise NuAge sur la nutrition et la cognition	16
6. Conclusion	17
Discussion	20



Chapitre 3

**Biomarqueurs IRM de la maladie d'Alzheimer :
apport du traitement des images**

1. Atrophie hippocampique	22
2. Mesures anatomiques sur l'ensemble du cerveau	23
2.1. Mesures au niveau du voxel	23
2.2. Épaisseur du cortex	24
2.3. Analyse des sillons	24
2.4. Classifieurs automatiques	25
3. Mesure des altérations vasculaires	25
4. IRM de diffusion	26
5. IRM fonctionnelle de repos	26
6. Structure interne de l'hippocampe en IRM à haut champ	27
7. Conclusion	27
Discussion	31

Chapitre 4

**Impact de l'imagerie moléculaire par spectrométrie de masse (MS)
dans l'étude de la maladie d'Alzheimer**

1. Résultats expérimentaux	34
2. Conclusion	36
Discussion	37

Chapitre 5

**Détérioration du métabolisme énergétique cérébral dans la maladie
d'Alzheimer : une condition spécifique au glucose ?**

1. Besoins énergétiques du cerveau	40
1.1. Substrats énergétiques du cerveau	40
1.1.1. Le glucose et ses dérivés	40
1.1.2. Cétones	41
1.2. Métabolisme énergétique du cerveau	41
2. Hypométabolisme du glucose et déclin cognitif	42
2.1. Vieillessement normal et problèmes métaboliques	43
2.2. Maladie d'Alzheimer et troubles associés	43
3. Étiologie de la maladie d'Alzheimer	44
3.1. Limites de l'hypothèse de la cascade amyloïde	44
3.2. Implication critique de l'hypométabolisme cérébral du glucose	45
4. Rôle potentiel des cétones contre l'épuisement énergétique cérébral	45
5. Conclusion	46
Discussion	51



Chapitre 6

Le point de vue du neurologue

1. Quelle était la place classique du neurologue?	53
2. Ce qui a changé	54
3. Quels sont les patients des neurologues ?	55
3.1. Les malades jeunes	55
3.2. Les malades atypiques	56
3.3. Les recours face aux tableaux atypiques	57
3.4. Problème des tableaux mixtes	58
4. Conclusion	59
Discussion	61

Chapitre 7

Le couple face aux défis de la démence

1. Méthodes	64
2. Résultats	65
2.1. Comprendre	65
2.2. Contrôler les symptômes et préserver l'identité	65
2.3. La lutte et l'isolement	66
3. Discussion	66
Discussion	69

*Chapitre 8*Changements démographiques et vieillissement :
comparaison des stratégies japonaises et québécoises

1. Le Japon : le pays le « plus âgé » au monde	73
2. Stratégies mises en place au Japon pour faire face à ce défi de société	74
3. Le Québec : deuxième population la plus âgée de la planète	75
4. Rôle de la recherche	76
5. Conclusion	78
Discussion	80

Recherches actuelles et perspectives*Chapitre 9*

Modèles animaux du vieillissement cérébral et des démences

1. Modèles transgéniques murins d'amyloïdose	85
1.1. Validité de construction des modèles murins	85
1.2. Validité d'apparence des modèles murins	85
1.3. Validité prédictive des modèles murins	86



2. Modèle microcèbe murin du vieillissement cérébral	87
2.1. Validité de construction du modèle microcèbe	87
2.2. Validité d'apparence du modèle microcèbe	87
2.3. Validité prédictive du microcèbe	88
3. Conclusion	88
Discussion	91

Chapitre 10

Le rat LOU : un modèle unique pour l'identification de nouvelles cibles impliquées dans la préservation de la mémoire

1. Introduction	93
1.1. Le vieillissement réussi	93
1.2. Mémoire et vieillissement	94
1.3. Plasticité synaptique, mémoire et vieillissement	94
1.4. La mémoire des rats LOU	94
2. Méthodologie	95
3. Résultats	96
4. Discussion	97
Discussion	100

Chapitre 11

Une piste pour moduler la transmission glutamatergique dans la maladie d'Alzheimer

1. Inhibiteurs connus des VGLUT	102
2. Recherche de nouveaux inhibiteurs de VGLUT	104
Discussion	106

Chapitre 12

Changements précoces de l'interaction des neurones GABA et glutamate dans la maladie d'Alzheimer

1. Altérations précoces des réseaux neuronaux dans l'Alzheimer	108
2. Modifications très précoces des interactions fines entre les cellules GABAergiques et glutamatergiques	110
Discussion	115

Chapitre 13

Maladie d'Alzheimer et maladies à prions

Discussion	125
-------------------------	-----



*Chapitre 14*Utiliser la protéine prion contre les espèces toxiques
du peptide amyloïde A β dans la maladie d'Alzheimer

1. Encéphalopathies spongiformes transmissibles et maladie d'Alzheimer	127
1.1. Encéphalopathies spongiformes transmissibles	127
1.2. Bref rappel sur la maladie d'Alzheimer	128
2. Relation surprenante entre la protéine prion cellulaire et la maladie d'Alzheimer	128
3. Modifications protéolytiques physiologiques de la protéine prion et neuroprotection	130
3.1. Clivage α	130
3.2. Relargage de PrP ²³⁻²²⁸	131
4. Mécanisme de neuroprotection des formes sécrétées de PrP^C contre les oligomères solubles de l'Aβ et perspectives thérapeutiques	132
4.1. PrP ^{N1} et PrP ²³⁻²²⁸ , molécules inhibitrices endogènes dans la maladie d'Alzheimer	132
4.2. Mécanisme d'inhibition de l'A β par les espèces sécrétées de PrP ^C	132
4.3. Perspectives thérapeutiques	133
Discussion	135

*Chapitre 15*Toxicité et diffusion du peptide β -amyloïde

1. Toxicité du peptide Aβ	138
1.1. Dépôt extracellulaire	139
1.2. Accumulation intracellulaire	140
1.3. Oligomères	141
2. Diffusion du peptide Aβ	142
3. Conclusion	143
Discussion	147

Chapitre 16

MicroARN : modulateurs de la pathologie Alzheimer

1. MicroARN : un petit aperçu	149
2. Maladie d'Alzheimer et miARN	150
3. Conclusion	152
Discussion	155

*Chapitre 17*Quels facteurs environnementaux modulent
la dégénérescence neurofibrillaire ?

1. Facteurs génétiques	158
2. Facteurs environnementaux	158

2.1. Facteurs de risques	158
2.1.1. Syndrome métabolique	159
2.1.2. Diabète de type 2	160
2.1.3. Accidents vasculaires cérébraux	160
2.1.4. Agents anesthésiques	161
2.2. Facteurs protecteurs	163
2.2.1. Stimulation environnementale : éducation et exercice physique	163
2.2.2. Régime alimentaire	164
3. Conclusion	164
Discussion	167
Commentaires, questions et discussion	169
Conclusion	171
Le Québec et l'Académie nationale de médecine : quatre ans de collaboration	173
Planche couleurs	177



Chapitre 9

Modèles animaux du vieillissement cérébral et des démences

Marc Dhenain

Le vieillissement de la population est un enjeu sociétal majeur en raison de la proportion croissante de personnes âgées de plus de 60 ans (qui passera de 31% à 38% de 2010 à 2025, selon l'INSEE). Le vieillissement entraîne des altérations cérébrales majeures et est le facteur de risque principal associé à la maladie d'Alzheimer [1]. Cette maladie engendre une atteinte cognitive sévère, des altérations cérébrales macroscopiques (atrophie cérébrale), microscopiques (dépôts extracellulaires de protéines amyloïdes ou plaques séniles; dégénérescences neurofibrillaires (DNF) constituées de dépôts intracellulaires de protéines Tau anormalement phosphorylées) et des atteintes fonctionnelles (hypométabolisme cérébral). La recherche des mécanismes impliqués dans le vieillissement cérébral anormal et la maladie d'Alzheimer ainsi que l'évaluation de nouveaux traitements passent par l'étude de modèles animaux, et leur utilisation permet de prendre des décisions concernant le devenir des candidats médicaments. Cependant, les modèles animaux qui reproduisent parfaitement les maladies humaines sont rares. Il importe alors de connaître les limites des modèles utilisés afin que les connaissances issues de leur utilisation soient pertinentes et réellement transposables à la pathologie humaine. Trois critères sont retenus pour estimer la validité/qualité d'un modèle animal [2] :

- la validité de construction qui reflète la similitude entre les mécanismes de construction du modèle et ceux qui sont impliqués dans la pathologie humaine ;
- la validité d'apparence, c'est-à-dire la capacité à reproduire des lésions, mécanismes ou symptômes de la maladie humaine chez l'animal. La validité d'apparence dépend fortement de la connaissance de la maladie à un instant donné. À l'heure actuelle, les études reposant sur des biomarqueurs suggèrent que, lors de la maladie d'Alzheimer, les plaques amyloïdes arrivent en premier dans le cerveau, suivies des dégénérescences neurofibrillaires



corticales, puis des altérations fonctionnelles et de l'atrophie cérébrale qui précèdent les troubles cognitifs majeurs (Figure 9-1 [3]). Ce cadre théorique peut cependant évoluer au fur et à mesure des découvertes sur la maladie. Par exemple, les dégénérescences neurofibrillaires pourraient précéder les lésions amyloïdes [4] ;

- la validité de prédiction, c'est-à-dire la capacité de prédire l'effet d'une thérapie chez l'Homme à partir des études chez l'animal. La validité de prédiction peut concerner diverses questions telles que l'efficacité clinique d'une thérapie, la capacité à modifier une cible, à prédire un effet toxique ou à prédire la possibilité de détecter des lésions avec un agent diagnostique. L'évaluation de la validité de prédiction suppose que les thérapies ou les agents diagnostiques aient été évalués chez l'Homme. Elle repose donc sur une réinterprétation des données obtenues chez l'animal au regard des données obtenues chez l'Homme.

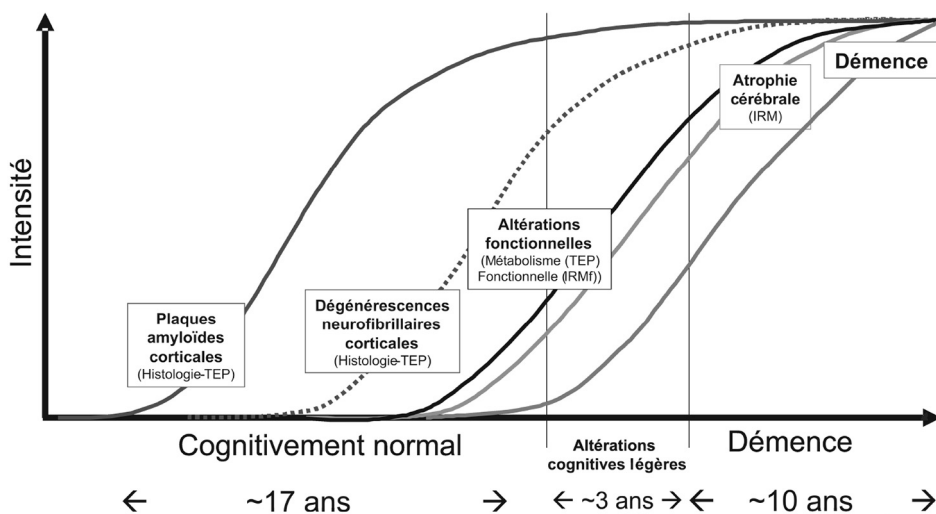


Figure 9-1. Évolution temporelle « modélisée » des lésions de la maladie d'Alzheimer (et mode de détection de ces lésions). Les lésions amyloïdes apparaissent avant les dégénérescences neurofibrillaires corticales. Les altérations fonctionnelles détectables en imagerie TEP sont visibles presque en même temps que les atteintes morphologiques et apparaissent avant les atteintes cognitives sévères. Ce schéma d'évolution de la maladie est régulièrement amélioré [3]. Il s'agit principalement d'une base de travail utilisée pour comparer les altérations chez l'Homme et chez les modèles animaux de certaines altérations de la maladie d'Alzheimer (adapté d'après [3]).

De nombreux modèles animaux (drosophiles, *Caenorhabditis elegans*, poisson zèbre, rongeurs, primates, etc.) peuvent être utilisés pour étudier la maladie d'Alzheimer [5]. Les modèles murins transgéniques d'amyloïdose cérébrale et/ou de taupathies sont les plus utilisés. Des modèles primates, tels que le microcèbe murin (*Microcebus murinus*), sont aussi particulièrement étudiés. Malgré le grand

nombre de modèles disponibles, la valeur prédictive des modèles animaux a été récemment remise en question suite aux échecs en phases cliniques de plusieurs médicaments [6, 7]. L'objectif de cet article est de passer en revue ces critères de validité pour les souris transgéniques modélisant l'amyloïdose cérébrale et le microcèbe murin.

1. Modèles transgéniques murins d'amyloïdose

1.1. Validité de construction des modèles murins

Chez l'Homme, les formes génétiques autosomiques dominantes de la maladie d'Alzheimer sont causées par des mutations des gènes du précurseur de la protéine amyloïde (APP) ou des présénilines 1 ou 2 (PS1, PS2). La surexpression chez des souris des formes mutées du gène humain de l'APP entraîne l'apparition de dépôts amyloïdes cérébraux. De très nombreuses lignées de souris ont été développées et sont désormais disponibles commercialement (www.alzforum.org/res/com/tra/app/default.asp [8]). L'addition de gènes mutés pour PS1 ou PS2 aggrave la pathologie amyloïde. Les modèles APP, PS1 ou PS2 ont une validité de construction car ils reposent sur des mutations des gènes qui sont directement associés à la maladie d'Alzheimer de l'Homme. En revanche, aucun modèle actuel ne reflète réellement les formes sporadiques de la maladie d'Alzheimer, dont on ne connaît pas vraiment la cause.

1.2. Validité d'apparence des modèles murins

Les souris APP, APP/PS1 ou APP/PS2 développent des dépôts amyloïdes extracellulaires et une angiopathie amyloïde en vieillissant [8]. Certains de ces modèles développent également des dépôts amyloïdes intracellulaires [9] qui sont retrouvés chez l'Homme, mais de façon subtile [10]. Ces souris ne développent cependant pas de DNF. Les endophénotypes macroscopiques (atrophie cérébrale) [11] et fonctionnels (hypométabolisme cérébral [12]) de la maladie d'Alzheimer ne sont pas non plus retrouvés chez ces animaux. D'autres modifications associées à la maladie d'Alzheimer telles que des altérations vasculaires [13] et une hypoperfusion [12] ont cependant été retrouvées chez ces souris. Des atteintes comportementales sont aussi rapportées chez ces modèles [9], mais elles sont probablement liées aux oligomères solubles d'A β [14], une différence majeure avec l'Homme chez qui les troubles comportementaux sont fortement liés aux DNF [15]. Les modèles murins APP, APP/PS1 ou APP/PS2 ont donc une validité d'apparence si on s'intéresse uniquement à la pathologie amyloïde ; en revanche, ils ne reflètent pas la cascade pathologique qui mène aux troubles cognitifs chez l'Homme. Il s'agit donc de modèles de cible et pas de modèles de la cascade amyloïde qui mène aux troubles cognitifs.

1.3. Validité prédictive des modèles murins

Les modèles murins d'amyloïdose permettent-ils de prédire l'efficacité de traitements chez l'Homme ? Plusieurs études cliniques de phase III ont été réalisées ces dernières années. Grâce à ces essais, il est devenu possible de comparer les effets du même traitement chez l'animal et l'Homme. Nous nous concentrerons sur les essais d'immunothérapie. Ces thérapies stabilisent ou réduisent la charge amyloïde chez les souris [16] et parfois chez l'Homme [17]. En revanche, les thérapies testées jusqu'à maintenant ne modifient pas le devenir clinique des patients [6]. Les souris transgéniques sont donc prédictives de la capacité à moduler la cible amyloïde mais elles ne permettent pas de prédire l'efficacité d'une thérapie clinique (Figure 9-2). Cela fait sens compte tenu de l'absence de la cascade d'événements post-amyloïde (DNF, atrophie cérébrale, atteintes métaboliques, troubles cognitifs DNF-dépendants) chez les souris.

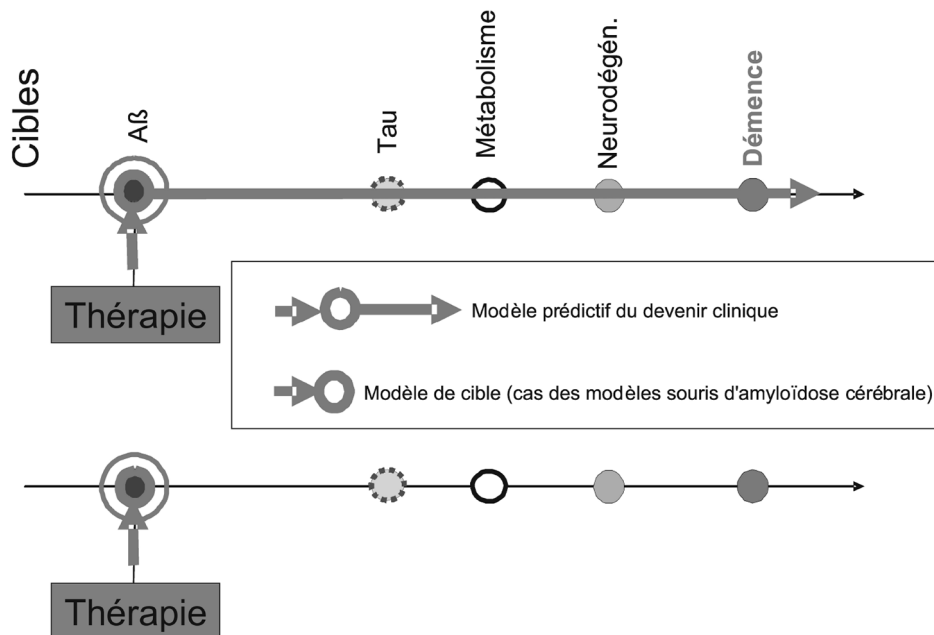


Figure 9-2. Typologie des modèles animaux. Un modèle prédictif du devenir clinique (image du haut) devrait récapituler toute la cascade amyloïde. La modification de la cible amyloïde devrait moduler une taupathie, une atteinte métabolique, une atrophie cérébrale et finalement les troubles cognitifs. L'amélioration de ces derniers étant le seul élément pris en compte par les instances de régulation pour autoriser la mise sur le marché d'un médicament. Les modèles murins d'amyloïdose ne sont prédictifs que de l'effet d'un médicament sur la charge amyloïde et ne récapitulent pas la cascade amyloïde (image du bas). Ce sont donc des modèles de cible.

La prédiction des effets secondaires des immunothérapies est aussi un champ de recherche important. Les premiers essais cliniques d'immunothérapies anti-Alzheimer ont été stoppés suite à l'apparition de méningoencéphalites chez les

patients [18] et les nouveaux traitements avec des anticorps monoclonaux induisent des œdèmes ou des microhémorragies cérébrales (appelés ARIA pour *Alzheimer related imaging abnormalities*), détectés en imagerie par résonance magnétique (IRM) [19]. Ces lésions sont également détectables par IRM chez les souris transgéniques [20] ce qui suggère que ces modèles peuvent être utilisés pour prédire les effets secondaires de thérapies anti-amyloïdes.

Les modèles murins d'amyloïdose sont également utilisés pour développer des agents de contraste ciblant les lésions de la maladie d'Alzheimer. Le PIB est le premier ligand ayant permis un suivi de l'amyloïdose chez l'Homme grâce à des examens par tomographie par émission de positons (TEP) [21]. Les premières caractérisations, menées chez les souris, ont révélé que le PIB se fixe sur les plaques amyloïdes [22] mais sa fixation est moins efficace que sur les plaques de l'Homme [23]. Ces travaux suggèrent donc que malgré leur apparente similitude, les plaques amyloïdes de l'Homme et de l'animal sont différentes structurellement. La prédictivité des modèles murins pour l'imagerie des plaques amyloïdes n'est donc que partielle. De plus, des facteurs d'échelle existent pour l'imagerie des plaques en TEP dont la résolution chez l'animal atteint 1 à 1,5 mm, ce qui limite le nombre de pixels qui peuvent être explorés dans le cerveau de souris.

2. Modèle microcèbe murin du vieillissement cérébral

2.1. Validité de construction du modèle microcèbe

Le microcèbe murin est un petit primate (12 cm) dont l'espérance de vie maximale en captivité atteint 12 ans. Les microcèbes âgés sont utilisés comme modèles du vieillissement cérébral [24, 25]. La validité de construction des animaux âgés comme modèles du vieillissement est indiscutable. De plus, la proximité phylogénétique des primates non-humains et de l'Homme est un argument fort pour supposer que les études chez les microcèbes sont prédictives de celles chez l'Homme. La validité de construction du modèle microcèbe âgé comme modèle de maladie d'Alzheimer est plus discutable, sauf si on considère que l'âge est le principal facteur de risque de la maladie [1].

2.2. Validité d'apparence du modèle microcèbe

Les microcèbes âgés sont utilisés comme « modèles de la maladie d'Alzheimer » [26] car certains animaux développent spontanément, en vieillissant, des dépôts amyloïdes et leur équipement métabolique et enzymatique permet l'apparition de ces lésions. Ces animaux développent également des altérations cognitives [25], une atrophie cérébrale qui touche le noyau caudé, la substance blanche, le cortex temporal, cingulaire et occipital [25]. Une sous catégorie d'animaux présente aussi une atrophie du septum et de l'hippocampe. Certains animaux atrophies

ont quelques plaques amyloïdes [25]. Cependant, peu d'animaux sont vraiment touchés par la pathologie amyloïde (5 à 10 % des animaux âgés de 6 à 10 ans). De plus, l'histoire naturelle de la pathologie menant à l'atrophie chez les microcèbes est très différente de celle de la maladie d'Alzheimer où des dépôts amyloïdes sont présents longtemps avant l'apparition du processus atrophique et où l'atrophie est fortement associée à la présence de DNF (quasi inexistantes chez le microcèbe). De plus, les altérations cognitives du microcèbe ne reflètent pas un véritable état de démence comme chez l'Homme. Le microcèbe n'est donc pas un modèle spontané de la forme clinique de la maladie d'Alzheimer. Certains animaux développent des dépôts amyloïdes intracellulaires [27] similaires à ceux détectés dans les formes précoces de la maladie d'Alzheimer [10]. Le microcèbe pourrait donc modéliser certains aspects des altérations précoces associées à la maladie d'Alzheimer, même si son utilisation dans des protocoles de recherche visant à comprendre la maladie est rendue difficile par le faible nombre d'animaux atteints.

2.3. Validité prédictive du microcèbe

Peu d'essais thérapeutiques ont été menés à la fois chez les microcèbes et l'Homme. Les thérapies anti-vieillesse testées chez les microcèbes concernent la restriction calorique. Elles ont montré une amélioration du statut cognitif des animaux en restriction calorique [28]. L'extrapolation de ces données chez l'Homme reste cependant à démontrer.

En ce qui concerne la maladie d'Alzheimer, plusieurs études ont montré que des immunothérapies augmentent la charge amyloïde sanguine, ce qui suggère une clairance cérébrale augmentée de l'amyloïde, même chez des animaux dont la charge en plaques amyloïdes est faible [29]. Ce résultat est cohérent avec l'hypothèse suggérant que les immunothérapies anti-amyloïdes éliminent les formes solubles d'amyloïde [16].

Le microcèbe a aussi été utilisé pour évaluer les effets secondaires associés aux immunothérapies. Des microhémorragies ont été révélées chez ces animaux après des traitements anti-amyloïdes, un résultat similaire à ceux décrits chez les souris et l'Homme [29]. Des effets secondaires qui n'ont encore jamais été décrits chez l'Homme, comme une accumulation anormale de fer dans les plexus choroïdes, ont aussi été mis en évidence chez des microcèbes âgés [29].

3. Conclusion

Les échecs répétés des études de phase III visant à traiter la maladie d'Alzheimer ont entraîné une remise en question de l'approche expérimentale fondée sur l'utilisation de modèles animaux pour prédire l'efficacité des thérapies. Les prétendus échecs de la médecine translationnelle sont en fait surtout liés à une mauvaise interprétation (surinterprétation) des résultats obtenus avec des modèles. Cette

surinterprétation des résultats issus des travaux chez l'animal pourrait être évitée si le terme de « modèle de la maladie d'Alzheimer » souvent employé pour parler des souris était remplacé par des termes plus précis qui reflètent la composante évaluée de la maladie : modélise-t-on l'ensemble de la maladie ou juste un aspect ponctuel comme une cible thérapeutique ou un mécanisme associé à la maladie ? L'évaluation des modèles en termes de validité de construction, d'apparence et de prédictivité permet de cadrer le développement et l'utilisation des modèles. Ces critères ne prennent cependant pas en compte la facilité d'accès et d'utilisation du modèle et notamment la constitution d'une communauté importante autour d'un modèle, ce qui est un des points forts des modèles rongeurs. Finalement, une meilleure utilisation des modèles animaux passera aussi par un renforcement de la puissance statistique des études et par la mise en place de normes de publications des études expérimentales menées chez l'animal [30].

Remerciements :

Notre travail a été soutenu par l'association France-Alzheimer, la Fondation de coopération scientifique sur la maladie d'Alzheimer et les maladies apparentées et le National Institute on Aging [R01-AG020197].

Références bibliographiques

- [1] Lindsay J, Laurin D, Verreault R et al. Risk factors for Alzheimer's disease: a prospective analysis from the Canadian Study of Health and Aging. *Am J Epidemiol*, 2002, *156* : 445-453.
- [2] Willner P. Validation criteria for animal models of human mental disorders: learned helplessness as a paradigm case. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 1986, *10* : 677-690.
- [3] Jack CR, Jr., Knopman DS, Jagust WJ et al. Tracking pathophysiological processes in Alzheimer's disease: an updated hypothetical model of dynamic biomarkers. *Lancet Neurol*, 2013, *12* : 207-216.
- [4] Braak H, Del Tredici K. The pathological process underlying Alzheimer's disease in individuals under thirty. *Acta Neuropathol*, 2011, *121* : 171-181.
- [5] Van Dam D, De Deyn PP. Animal models in the drug discovery pipeline for Alzheimer's disease. *Brit J Pharmacol*, 2011, *164* : 1285-1300.
- [6] Aisen PS, Vellas B. Editorial : passive immunotherapy for Alzheimer's disease: what have we learned, and where are we headed ? *J Nutr Health Aging*, 2013, *17* : 49-50.
- [7] Jucker M. The benefits and limitations of animal models for translational research in neurodegenerative diseases. *Nat Med*, 2010, *16* : 1210-1214.
- [8] Duyckaerts C, Potier MC, Delatour B. Alzheimer disease models and human neuropathology: similarities and differences. *Acta Neuropathol*, 2008, *115* : 5-38.
- [9] Faure A, Verret L, Bozon B et al. Impaired neurogenesis, neuronal loss, and brain functional deficits in the APPxPS1-Ki mouse model of Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*, 2011, *32* : 407-418.
- [10] Gouras GK, Tsai J, Naslund J et al. Intraneuronal Abeta42 accumulation in human brain. *Am J Pathol*, 2000, *156* : 15-20.
- [11] Delatour B, Guegan M, Volk A, Dhennain M. In vivo MRI and histological evaluation of brain atrophy in APP/PS1 transgenic mice. *Neurobiol Aging*, 2006, *27* : 835-847.

- [12] Poisnel G, Herard AS, El Tannir El Tayara N et al. Amyloid deposits induce an increased regional cerebral glucose uptake in APP/PS1 mouse models of Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*, 2012, 33 : 1995-2005.
- [13] El Tannir El Tayara N, Delatour B, Volk A, Dhenain M. Detection of vascular alterations by in vivo magnetic resonance angiography and histology in APP/PS1 mouse model of Alzheimer's disease. *MAGMA*, 2010, 23 : 53-64.
- [14] Lesne S, Koh MT, Kotilinek L et al. A specific amyloid-beta protein assembly in the brain impairs memory. *Nature*, 2006, 440 : 352-357.
- [15] Riley KP, Snowdon DA, Markesbery WR. Alzheimer's neurofibrillary pathology and the spectrum of cognitive function: findings from the Nun Study. *Ann Neurol*, 2002, 51 : 567-577.
- [16] Demattos RB, Lu J, Tang Y et al. A plaque-specific antibody clears existing beta-amyloid plaques in Alzheimer's disease mice. *Neuron*, 2012, 76 : 908-920.
- [17] Holmes C, Boche D, Wilkinson D et al. Long-term effects of Abeta42 immunisation in Alzheimer's disease: follow-up of a randomised, placebo-controlled phase I trial. *Lancet*, 2008, 372 : 216-223.
- [18] Orgogozo JM, Gilman S, Dartigues JF et al. Subacute meningoencephalitis in a subset of patients with AD after Abeta42 immunization. *Neurology*, 2003, 61 : 46-54.
- [19] Sperling RA, Jack CR Jr, Black SE et al. Amyloid-related imaging abnormalities in amyloid-modifying therapeutic trials: recommendations from the Alzheimer's Association Research Roundtable Workgroup. *Alzheimers Dement*, 2011, 7 : 367-385.
- [20] Luo F, Rustay NR, Seifert T et al. Magnetic resonance imaging detection and time course of cerebral microhemorrhages during passive immunotherapy in living amyloid precursor protein transgenic mice. *J Pharmacol Exp Ther*, 2011, 335 : 580-588.
- [21] Klunk WE, Engler H, Nordberg A, et al. Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B. *Ann Neurol*, 2004, 55 : 306-319.
- [22] Bacskai BJ, Hickey GA, Skoch J et al. Four-dimensional multiphoton imaging of brain entry, amyloid binding, and clearance of an amyloid-beta ligand in transgenic mice. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, 100 : 12462-12467.
- [23] Klunk WE, Lopresti BJ, Ikonovic MD et al. Binding of the positron emission tomography tracer Pittsburgh compound-B reflects the amount of amyloid-beta in Alzheimer's disease brain but not in transgenic mouse brain. *J Neurosci*, 2005, 25 : 10598-10606.
- [24] Languille S, Blanc S, Blin O et al. The grey mouse lemur: A non-human primate model for ageing studies. *Ageing Res Rev*, 2012, 11 : 150-162.
- [25] Picq JL, Aujard F, Volk A, Dhenain M. Age-related cerebral atrophy in nonhuman primates predicts cognitive impairments. *Neurobiol Aging*, 2012, 33 : 1096-1109.
- [26] Bons N, Mestre N, Petter A. Senile plaques and neurofibrillary changes in the brain of an aged lemurian primate, *Microcebus murinus*. *Neurobiol Aging*, 1991, 13 : 99-105.
- [27] Mestre-Frances N, Keller E, Calenda A et al. Immunohistochemical analysis of cerebral cortical and vascular lesions in the primate *Microcebus murinus* reveal distinct amyloid beta 1-42 and beta 1-40 immunoreactivity profiles. *Neuro Dis*, 2000, 7 : 1-8.
- [28] Dal-Pan A, Pifferi F, Marchal J et al. Cognitive performances are selectively enhanced during chronic caloric restriction or resveratrol supplementation in a primate. *PLoS ONE*, 2011, 6 : e16581.
- [29] Joseph-Mathurin N, Dorieux O, Trouche S et al. Aβ immunization in old mouse lemur primates induces cerebral microhemorrhages and accelerates age-associated iron deposits in the choroid plexus. *Neurobiol Aging*, 2013, 34 : 2613-2622.
- [30] Kilkenny C, Browne WJ, Cuthill IC et al. Improving bioscience research reporting: the ARRIVE guidelines for reporting animal research. *PLoS Biol*, 2010, 8 : e1000412.

■ Discussion

Olivier Colliot. – *Ma question concerne le modèle microcèbe qui fait des plaques naturellement. A-t-il d'autres caractéristiques de la maladie d'Alzheimer (taupathie, atrophie cérébrale...)?*

Marc Dhenain. – Les microcèbes développent une atrophie cérébrale lors de leur vieillissement. Le processus d'atrophie commence entre les âges de 5 et 8 ans (les animaux ont une espérance de vie maximale de 12 ans) et évolue en général rapidement une fois initié. L'atrophie évolue différemment dans les différentes régions du cerveau. Certaines régions telles que le noyau caudé ou la substance blanches ont atrophiées chez tous les animaux âgés. Leur atrophie semble donc caractéristique du vieillissement «normal». Une atrophie du cortex cingulaire, occipital, et temporal (dont le cortex entorhinal) se retrouve également de façon nette chez presque tous les animaux âgés. L'atrophie de certaines autres régions (hippocampe, septum) ne se retrouve que chez une sous-catégorie d'animaux âgés et pourrait refléter un processus pathologique qui touche une sous-population d'animaux. De façon intéressante, l'atrophie de certaines régions, telles que l'hippocampe, le cortex entorhinal, et le septum, est corrélée aux performances cognitives. Cela positionne le microcèbe comme le seul primate non humain chez qui l'atrophie cérébrale est corrélée aux troubles comportementaux. Les lésions cérébrales sous-jacentes au processus atrophique ont été mal évaluées chez les microcèbes et sont encore peu connues.

Une taupathie peut être retrouvée chez certains microcèbes âgés, mais cette découverte reste extrêmement rare. Il s'agit de plus de formes très précoces d'hyperphosphorylation de Tau qui sont très éloignées des dégénérescences neurofibrillaires qu'on trouve chez l'Homme ou chez des modèles murins de taupathies.