Présentation :

Pour cette présentation j’ai lu trois articles des sept que nous avions reçu de Bernard Hanseeuw.

Le premier et le deuxième article parlent de la définition biologique et clinique de l’Alzheimer. En effet en 2018 l’Institut national américain sur le vieillissement et l’association de l’Alzheimer ont proposé une définition purement biologique de la maladie et celle-ci repose sur des biomarqueurs. Cette définition engendre des débats concernant son utilisation dans la pratique clinique quotidienne. En effet des personnes sans troubles cognitifs peuvent présenter des preuves par biomarqueurs de la pathologie amyloide Beta et tau, mais ne développeront souvent pas de manifestations cliniques au cours de leur vie. Par ailleurs cette pathologie peut aussi être observé pour d’autres maladie du cerveau. Le premier article montre donc les limitations de cette définition et préconise une autre manière de faire pour le diagnostic.

* Risque de confusion entre la présence de lésions cérébrales d'Alzheimer et la maladie d'Alzheimer.   
  Il existe un consensus pour dissocier le terme clinicopathologique "maladie d'Alzheimer" des changements neuropathologiques
* Faible précision prédictive : La présence d'une positivité à la fois pour la protéine tau et l'amyloïde β est insuffisante pour prédire définitivement l'apparition de symptômes. in individuals without clinical impairment.
* La présence d’autres pathologies.   
  La présence invivo de bio-marqueurs de lésions de la maladie d'Alzheimer pourrait certifier la maladie d'Alzheimer comme diagnostic primaire, mais de telles lésions sont couramment trouvées chez les personnes atteintes d'autres maladies neurodégénératives, le plus souvent la démence à corps de Lewy. Les patients qui présentent des signes d'une autre pathologie cérébrale en plus des lésions de la maladie d'Alzheimer ne devraient pas être considérés comme ayant un diagnostic primaire de la maladie d'Alzheimer.
* Incertitude quant au modèle de pathogenèse de la maladie d'Alzheimer.  
  Les biomarqueurs β-amyloïde et tau ne sont pas suffisants pour prédire avec certitude l'évolution vers une maladie d'Alzheimer symptomatique ou une démence de la maladie d'Alzheimer, ou pour définir la position d'une personne sur le continuum de la maladie d'Alzheimer, sans apport clinique.
* Difficulté à classer les individus positifs aux biomarqueurs sans déficience cognitive.  
  Les personnes sans troubles cognitifs présentant une positivité aux biomarqueurs ne connaîtront pas invariablement un déclin cognitif ultérieur
* Seuils des biomarqueurs  
  Un diagnostic biologique de la maladie d'Alzheimer lié à des biomarqueurs positifs entraîne la nécessité de définir avec certitude des seuils de positivité : toute modification de ces seuils affecterait considérablement le diagnostic et les stades de la maladie. La séparation nette entre patients négatifs et positifs par rapport à un biomarqueur donné est quelque peu artificielle et diffère selon les sites et les études. Les facteurs qui contribuent à cette incertitude sont notamment les spécificités du biomarqueur utilisé et la détermination du seuil. Surtout, ce seuil binaire ne reflète pas la réalité de la pathologie β-amyloïde et tau, qui est continue et présente à un degré minimal chez presque toutes les personnes âgées de plus de 70 ans, avec des divergences importantes entre la charge pathologique et les symptômes cliniques à des degrés intermédiaires
* Généralisabilité et accessibilité dans la pratique clinique  
  La valeur pronostique d'un diagnostic basé sur des biomarqueurs reste limitée, d'abord parce qu'il existe une grande variabilité du taux de déclin chez les personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer à biomarqueurs positifs, et ensuite parce que des maladies neurodégénératives autres que la maladie d'Alzheimer contribuent au déclin cognitif. Les données sont encore plus rares pour les personnes sans troubles cognitifs, car les modèles actuels disponibles sont inadaptés au contexte clinique.
* Préoccupations éthiques  
  Informer des personnes sans déficience cognitive qu'elles sont atteintes d'une maladie irréversible sur la base de biomarqueurs est un défi éthique, étant donné que la trajectoire clinique vers la maladie d'Alzheimer prodromique ou la démence de la maladie d'Alzheimer est incertaine, et qu'il n'existe aucun moyen de prévenir le développement des symptômes en l'absence de facteurs de risque modifiables ou de thérapies spécifiques. La maladie d'Alzheimer est l'une des maladies les plus redoutées, compte tenu de ses conséquences, notamment un handicap profond et la perte de la dignité personnelle. Pour les médecins, la maladie d'Alzheimer est synonyme de changements neuropathologiques, alors que pour les patients, la maladie d'Alzheimer est synonyme de démence, de dépendance et de mort. Cette profonde différence dans l'utilisation et la compréhension du terme peut nuire à l'alliance thérapeutique. À l'avenir, le fait de dire que l'on est à risque de progression, plutôt qu'au stade préclinique de la maladie d'Alzheimer, pourrait faciliter les discussions avec les patients sur l'équilibre risque-bénéfice d'un traitement éventuel et de ses effets secondaires.

Solutions :

Ces limitations suggèrent que la définition des marqueurs biologiques n'est pas prête à être appliquée dans le milieu clinique et pour le diagnostic des personnes sans déficience cognitive.

Les auteurs recommandent que le diagnostic de la maladie d'Alzheimer dans le contexte clinique reste lié à la présentation phénotypique clinique.

L'utilisation de biomarqueurs pour prédire la progression vers les stades cliniques de la maladie d'Alzheimer comporte plusieurs exigences cruciales. La première condition est la relation entre la charge pathologique, les seuils des biomarqueurs, et l'effet et le poids respectifs des facteurs modulateurs par rapport au risque futur de progression clinique. La seconde concerne la pathogenèse de la maladie d'Alzheimer elle-même. Les données suggèrent que la maladie d'Alzheimer peut résulter non seulement des pathologies tau et amyloïde β, mais aussi de la synergie et des interactions entre ces pathologies qui conduisent aux stades les plus élevés d'accumulation de protéines, et aux taux les plus élevés de déclin cognitif.

**Deuxième article :**

Le deuxième article lui élabore des recommandations pour déterminer les facteurs qui prédisent le mieux le risque de progression d'une cognition " normale " vers une déficience cognitive légère et la démence de la MA. Ils proposent un cadre conceptuel et des critères de recherche opérationnelle, basés sur les preuves scientifiques dominantes à ce jour, afin de tester et d'affiner ces modèles à l'aide d'études cliniques longitudinales. Ces recommandations sont uniquement destinées à la recherche et n'ont pas d'implications cliniques pour le moment. Les auteurs espèrent que ces recommandations fourniront une rubrique commune pour faire progresser l'étude de la MA préclinique et, en fin de compte, aideront le domaine à progresser vers une intervention plus précoce à un stade de la MA où certaines thérapies modificatrices de la maladie peuvent être les plus efficaces.

Ces critères de recherche reposent sur le postulat que la MA est caractérisée par une séquence d'événements biologiques qui commence bien avant la démence clinique.

Ces stades devront probablement être modifiés à mesure que de nouvelles découvertes seront faites.

Stade 1 : Le stade de l'amylose cérébrale asymptomatique

Ces personnes présentent des preuves biomarqueurs de l'accumulation d'Ab, mais aucune preuve détectable d'altérations cérébrales supplémentaires suggérant une neurodégénérescence ou une symptomatologie cognitive et/ou comportementale subtile. Les normes permettant de déterminer la "positivité amyloïde" sont encore en évolution.

(Les données de laboratoire suggérant de plus en plus que les formes oligomériques de l'amyloïde peuvent jouer un rôle critique dans la cascade pathologique, des travaux sont en cours pour mettre au point des tests de détection des formes oligomériques d'Ab dans le LCR et le plasma. Des données émergentes provenant de cohortes à risque génétique suggèrent également que des changements synaptiques précoces peuvent être présents avant l'accumulation d'amyloïde à l'aide des marqueurs amyloïdes actuellement disponibles. Ainsi, il pourrait être possible à l'avenir de détecter un stade de la maladie qui précède le stade 1 )

Stade 2 : positivité de l'amyloïde + preuve de dysfonctionnement synaptique et/ou de neurodégénérescence précoce

Ces personnes présentent une positivité de l'amyloïde et la présence d'un ou de plusieurs marqueurs de lésions neuronales "en aval" liées à l'AD-P.

(Les marqueurs actuels de lésions neuronales ne sont pas disponibles. Les marqueurs actuels de lésion neuronale les plus validés sont les suivants : (1) un taux élevé de tau ou de phospho-tau dans le LCR, (2) un hypométabolisme dans un schéma similaire à celui de la maladie d'Alzheimer (c'est-à-dire dans le cortex cingulaire postérieur, le cortex précunéen et/ou le cortex temporo-pariétal) par TEP-FDG, et (3) un amincissement cortical/une perte de substance grise dans une distribution anatomique spécifique (c'est-à-dire dans les cortex pariétal latéral et médial, cingulaire postérieur et temporal latéral) et/ou une atrophie de l'hippocampe par IRM volumétrique. Les futurs marqueurs pourraient également inclure des mesures par IRMf de la connectivité des réseaux par défaut. Bien que des études antérieures aient démontré qu'en moyenne, les individus amyloïdes-positifs présentent des anomalies significativement plus importantes sur ces marqueurs par rapport aux individus amyloïdes-négatifs, il existe une variabilité interindividuelle significative. Nous supposons que les personnes amyloïdes-positives présentant des signes de neurodégénérescence précoce peuvent se trouver plus loin sur la trajectoire (c'est-à-dire à des stades plus avancés de la MA préclinique). On ne sait pas encore s'il sera possible de détecter des différences entre ces autres biomarqueurs de la MA-P, mais il semble que le dysfonctionnement synaptique précoce, évalué par des techniques d'imagerie fonctionnelle telles que la TEP-FDG et l'IRMf, puisse être détecté avant la perte volumétrique)

Stade 3 : positivité de l'amyloïde + preuve de neurodégénérescence + déclin cognitif subtil

les personnes présentant des biomarqueurs d'accumulation amyloïde, une neurodégénérescence précoce et une preuve de déclin cognitif subtil sont au dernier stade de la MA préclinique et s'approchent de la zone limite avec les critères cliniques proposés pour la Déficience Cognitive Légère.

(Ces personnes peuvent présenter des signes de déclin par rapport à leur propre niveau de référence (en particulier si l'on tient compte des indicateurs de la réserve cognitive), même si leurs performances restent dans la fourchette "normale" des mesures cognitives standard. Il existe des preuves émergentes que des mesures cognitives plus sensibles, en particulier avec des mesures de mémoire épisodique difficiles, peuvent détecter des déficiences cognitives très subtiles chez les personnes amyloïdes-positives. On ne sait pas encore si l'autodéclaration d'un déclin de la mémoire ou d'autres changements neurocomportementaux subtils sera un prédicteur utile de la progression, mais il est possible que la combinaison de biomarqueurs et de l'évaluation subjective de changements subtils s'avère utile)

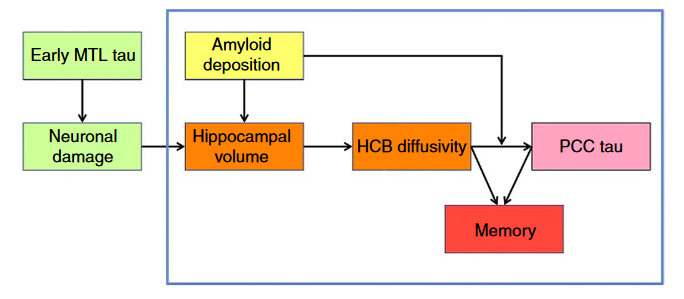
Enfin l’article présente toutes les questions que l’on se pose pour la recherche et évoque les différentes pistes possibles et les besoins pour arriver à en savoir plus sur la maladie.

**Troisième article :**

Des modèles animaux de la maladie d'Alzheimer ont suggéré que la propagation de la pathologie tau, facilitée par la pathologie amyloïde, pourrait se produire le long de voies connectées. Pour étudier ces idées chez l'homme, Ils ont combiné des scanners amyloïdes avec des données longitudinales sur la connectivité de la substance blanche, le volume de l'hippocampe, la tomographie par émission de positrons tau et les performances de mémoire chez 256 personnes âgées en bonne santé cognitive. (Un volume hippocampique de base plus faible était associé à une diffusivité moyenne accrue du faisceau cingulaire hippocampique de connexion (HCB). La diffusivité du HCB prédit l'accumulation de tau dans le cortex cingulaire postérieur connecté en aval chez les personnes amyloïdes positives mais pas chez les personnes amyloïdes négatives. De plus, la diffusivité du HCB prédit le déclin de la mémoire chez les individus amyloïdes-positifs avec une forte liaison tau dans le cortex cingulaire postérieur. Les résultats fournissent des preuves in vivo qu'une pathologie amyloïde plus élevée renforce l'association entre la diffusivité du HCB et l'accumulation de tau dans le cortex cingulaire postérieur en aval et facilite le déclin de la mémoire. Ceci confirme le rôle crucial de l'amyloïde dans la potentialisation de la vulnérabilité neuronale et du déclin de la mémoire marquant le début de la maladie d'Alzheimer préclinique.)

Je vais donc expliquer comment ils en sont arrivés à cette conclusion :

La figure 1 montre les associations hypothétiques examinées consécutivement dans cette étude.



(Comme la voie perforante ne peut pas être capturée avec la résolution spatiale actuelle de l'ITD, Ils se sont concentrés sur un tract de fibres fortement connecté à l'hippocampe pour explorer les associations entre la neurodégénération de l'hippocampe et la diffusivité du tract.)

Le tract qui peut être mesuré de la manière la plus fiable et qui présente les connexions les plus denses dans l'hippocampe est le **faisceau cingulaire hippocampique** (HCB). Ils ont prédit que le volume de l'hippocampe au départ permettrait de prévoir une diffusivité anormale du HCB au fil du temps (Fig. 1). La diffusivité du HCB serait à son tour associée à l'accumulation de tau dans le **cortex cingulaire postérieur** (PCC) connecté en aval et les deux processus seraient associés au déclin de la mémoire sur une période de 6 ans. Des travaux transversaux récents de leur groupe ont suggéré que l'interaction entre l'amyloïde et le tau se produit dans les régions postérieures de l'hippocampe et du PCC, ce qui appuie la sélection de ces régions. Nous avons également inclus le **fascicule uncinate** (UF) comme tract de contrôle, car ce tract innerve le lobe temporal médian mais pas l'hippocampe. De plus, l'UF innerve le lobe préfrontal, une région où la liaison tau est limitée chez les personnes âgées en bonne santé cognitive. Pour l'accumulation de tau, ils ont inclus la charge de tau du lobe temporal inférieur (IT) comme mesure de contrôle de la propagation par la proximité par rapport à la connectivité. Le lobe temporal inférieur est spatialement proche de l'hippocampe et n'a pas principalement de connexions provenant de la BHC. Enfin, en utilisant cette approche, ils ont également étudié le rôle modérateur potentiel de l'amyloïde dans la propagation de tau et le déclin de la mémoire.

Comme résultat ils ont obtenu que :

* Le dépôt d'amyloïde est associé à une perte accrue du volume de l'hippocampe.
* Un volume hippocampique plus faible est associé aux anomalies de la substance blanche de l'HCB et de l'UF au départ.
* Le volume de l'hippocampe prédit la modification de la diffusion dans le temps de l'HCB, mais pas de l'UF
* La diffusivité du cingulum hippocampique prédit sélectivement l'accumulation de la pathologie tau dans le PCC connecté chez les individus amyloïdes-positifs.
* Les associations entre la mémoire et la diffusivité du tract sont déterminées par la pathologie tau.

(Nous avons montré que l'accumulation de la pathologie tau dans une région connectée en aval est spécifiquement associée aux propriétés des connexions de cette région et non à d'autres connexions proches, comme l'UF.

Nous n'avons pas la résolution nécessaire pour comprendre les mécanismes moléculaires de la propagation de tau, mais ces résultats sont cohérents avec plusieurs études animales et les modèles de maladie actuels et ils établissent également un lien avec le déclin de la mémoire.

Plusieurs études ont montré une augmentation stéréotypée de la pathologie tau de manière dépendante du temps, à la fois localement et distalement dans les régions comportant des connexions synaptiques, impliquant une dégénérescence axonale. La propagation de la protéine tau a été observée à partir de l'hippocampe de rongeurs infusé de tau vers des régions distales telles que les cortex olfactifs et rétrosplénial. Ce qui est cohérent avec ce qu’ils ont trouvés sur l’augmentation de la protéine tau.

Le fait que le volume de l'hippocampe n'était pas directement associé à l'accumulation de tau dans le PCC suggère que les modifications de la diffusivité du tractus pourraient être une observation liée aux mécanismes sous-jacents médiant la propagation de tau. Le fait que ces associations aient montré une sélectivité régionale et qu'elles ne soient pas liées à la diffusivité d'un autre tract ou de la protéine tau dans une région adjacente soutient l'idée que la pathologie tau se propage via la connectivité. Comme la majorité de ces résultats ont été trouvés dans les métriques MD, AxD et RD, la pathologie tau hippocampique semble induire une perturbation à la fois des axones et de la myéline.

Nous n'avons pas trouvé de preuve de l'association inverse (la diffusivité de base de l'HCB prédisant les changements de volume de l'hippocampe au fil du temps), ce qui suggère un ordre biologique qui correspond à la topographie spatio-temporelle de la pathologie tau, dans laquelle l'hippocampe est affecté avant un tract quittant le lobe temporal médian. Nous notons que la neurodégénérescence est un processus lent, et que la protéine tau et la neurodégénérescence peuvent se produire en parallèle, avec des amplitudes différentes. La propagation de la protéine Tau peut être nécessaire mais pas suffisante pour la perte de volume.

Les anomalies de la BHC ont été associées à une augmentation du dépôt d'amyloïde. Nous avons constaté que l'amyloïde est associée à une relation accrue entre le PCC tau et la HCB, ce qui suggère que l'amyloïde est un élément crucial de la chaîne d'événements favorisant la propagation de tau et spécifiquement liée au déclin de la mémoire lié à tau.

Les réseaux neuronaux présentant une charge élevée d'enchevêtrements neurofibrillaires peuvent rester fonctionnellement intacts, ce qui suggère que des éléments plus en aval au niveau axonal ou synaptique peuvent présenter des défauts liés à la protéine tau. Nous notons que toutes les associations que nous avons observées étaient latéralisées vers la droite. Un certain degré d'asymétrie de la protéine tau est courant dans la pathologie de la MA.

Les changements de volume de l'hippocampe peuvent également refléter un dépôt amyloïde ou divers processus pathologiques non liés à la MA, notamment les corps de Lewy, les lésions vasculaires, … Néanmoins, l'atrophie de l'hippocampe est un accompagnement courant de la pathologie liée à la MA, en particulier la dégénérescence neurofibrillaire. )

En résumé, nos résultats suggèrent que l'amyloïde contribue à l'augmentation de la propagation de tau via le HCB, confirmant que l'amyloïde est un élément crucial de la chaîne d'événements conduisant à l'augmentation de la pathologie de tau et contribuant au déclin de la mémoire lié à tau.

Les cases orange représentent une partie du modèle étudié : nous avons émis l'hypothèse que le volume de l'hippocampe prédit le changement annuel de la diffusivité de la substance blanche du HCB (n = 256 participants uniques) et non de l'UF (n = 253 participants uniques). Les figures sous les modèles montrent la localisation anatomique de l'hippocampe (vert), du HCB (rouge) et de l'UF (jaune), ainsi que le lien étudié (flèche). Les tracés linéaires (rangée supérieure, hémisphère gauche ; rangée inférieure, hémisphère droit) montrent que le volume de l'hippocampe droit prédit une augmentation du MD de la HCB droite au fil du temps (coin gauche, coin inférieur).

Aucune association significative n'a été trouvée entre le volume de l'hippocampe et les changements dans le MD de l'UF. Dans tous les tracés de lignes, les moyennes marginales estimées de la modération par le volume hippocampique sont tracées à la moyenne et à ±1 s.d., mais les analyses ont été effectuées en continu en utilisant des modèles linéaires à effets mixtes. Les zones ombrées autour des lignes d'ajustement montrent l'IC à 95 %. Toutes les valeurs P sont bilatérales et non ajustées pour les comparaisons multiples.

Nous avons ensuite cherché à savoir si, dans le groupe présentant des niveaux élevés de PCC tau, l'association entre la diffusivité de la HCB droite et la mémoire était plus importante chez les individus amyloïdes-positifs que chez les individus amyloïdes-négatifs. La décomposition de cette interaction a confirmé que les individus amyloïdes-positifs étaient à l'origine de ces effets.

