



Évaluation des fonctions cognitives par la navigation : étude de souris modèles de la maladie d'Alzheimer et facteur de risque

Julien Schmitt

► To cite this version:

Julien Schmitt. Évaluation des fonctions cognitives par la navigation : étude de souris modèles de la maladie d'Alzheimer et facteur de risque. Neurosciences [q-bio.NC]. Sorbonne Université, 2018. Français. NNT : 2018SORUS456 . tel-03042632

HAL Id: tel-03042632

<https://theses.hal.science/tel-03042632>

Submitted on 7 Dec 2020

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

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

Thèse de doctorat de Sorbonne Université

Spécialité Neurosciences

Ecole doctorale n°158 : Cerveau Cognition Comportement

Laboratoire Neurosciences Paris Seine / Equipe Cervelet, Navigation et Mémoire

Evaluation des fonctions cognitives par la navigation : étude de souris modèles de la maladie d'Alzheimer et facteur de risque.

Présentée par

Julien SCHMITT

Et soutenue le 05 décembre 2018

Devant un jury composé de :

Dr Laure RONDIREIG	DR, Sorbonne Université, Paris	Directrice de thèse
Dr Nora ABROUS	DR, Université de Bordeaux	Rapporteur
Dr Chantal MATHIS	DR, Université de Strasbourg	Rapporteur
Dr Fabienne AUJARD	DR, Sorbonne Université-MNHN, Brunoy	Présidente du Jury
Dr Pascal BARNEOUD	DR, Sanofi Aventis R&D, Chilly-Mazarin	Examineur
Pr Jacques HUGON	PU-PH, Université Paris Diderot	Examineur

REMERCIEMENTS

Tout d'abord, je tiens à remercier les membres de mon jury. Merci à Nora Abrous et Chantal Mathis d'avoir consacré du temps à la lecture et à l'évaluation de mon travail. Merci à Fabienne Aujard et Jacques Hugon d'avoir accepté d'examiner ma thèse après avoir fait partie de mon comité de suivi de thèse. Et merci à Pascal Barneoud d'avoir accepté de venir représenter Sanofi et de m'avoir fait confiance dans le cadre de cette thèse Cifre.

Un merci tout particulier à Laure Rondi-Reig, ma directrice de thèse. Je la remercie de m'avoir fait confiance depuis le début, lorsque je suis arrivé dans son équipe en tant que simple stagiaire de M1. J'ai ensuite pu effectuer mon stage de M2 au sein de son équipe grâce à sa promesse d'embauche en tant qu'ingénieur d'étude. Elle m'a ensuite encore fait confiance, lorsque Pascal Barneoud l'a contacté pour proposer une thèse Cifre en collaboration avec Sanofi, pour mener à bien ce projet de thèse. Pour tout cela, un grand merci Laure. Je la remercie également d'avoir fait de moi le scientifique que je suis aujourd'hui, et de m'avoir vraiment donné goût aux études de comportement. Elle m'a également toujours soutenue lorsque le moral flanchait au cours de cette thèse, en m'encourageant et me remotivant. Je la remercie finalement pour tout ce qu'elle a pu m'apporter, tant sur le plan humain que scientifique.

Dans le cadre de l'encadrement scientifique de cette thèse, je remercie Mati Lopez-Grancha et Pascal Barneoud du côté de Sanofi ainsi qu'Anne-Lise Paradis et Laure Rondi-Reig pour les nombreuses discussions scientifiques que nous avons pu avoir afin de mener à bien ce projet. Merci à Laure et Anne-Lise de m'avoir aidé dans la rédaction du manuscrit malgré mon interprétation toute personnelle des délais.

Je remercie également Jean Mariani, directeur de l'ex UMR 7102 et Hervé Chneiweiss, directeur de l'UMR 8246 de m'avoir accueilli dans leurs unités.

Je remercie également tous les membres de l'équipe CeZaMe, partis ou encore présents d'avoir fait en sorte que je me sente vraiment comme un membre à part entière de cette équipe. Julie et Bénédicte, ex doctorantes de l'équipe, pour m'avoir formé au comportement chez la souris, de l'utilisation des tests de navigations à l'analyse des données lorsque je suis arrivé dans l'équipe. Merci à Aurélie, pour son soutien moral au niveau personnel, mais aussi dans son aide professionnelle dans tous les types de tâches quotidiennes de laboratoire, elle avait très souvent la réponse à mes questions. Merci également à Christelle, pour m'avoir elle aussi apporté son aide scientifiquement lorsque j'en avais besoin, mais aussi pour avoir supporté mes très nombreux bavardages avec Jean, acolyte comportementaliste et ami, avec qui nous partageons le même bureau. Merci à Lucille, ex membre de l'équipe mais néanmoins toujours amie d'avoir également toujours été là dans les bons et les moins bons moments. Enfin, merci à tous les autres membres de l'équipe que j'ai connu (Arturo, Barthélemy, Christine, Daphné, Grégory, Julia, Mehdi, Nadine, Lu, Pauline, Roxana, Tom) pour l'ambiance apportée dans l'équipe.

Chez Sanofi, en plus de Mati et Pascal, je tiens à remercier de nombreuses autres personnes. Elisabeth Genest, Nicolas Moindrot et Philippe Goniôt, pour leurs conseils et discussions sur

mes données, pour m'avoir formé aux bonnes pratiques pour les études pharmacologiques (et notamment au gavage de souris) et pour être venus prélever le cerveau de mes souris (tout comme, Alexandra Trehin, Mati et Jean-Marie Micquet) lorsque cela était nécessaire. Patricia Senneville pour avoir fait le lien administratif et rattraper certaines de mes erreurs. Laurent Andrieu pour son apport dans le domaine des statistiques, pour ses conseils et m'avoir aidé à établir un ordre aléatoire de passage de mes souris. L'équipe de Valérie Fauchey et plus particulièrement Carine Vincent pour la supervision des études biomoléculaires réalisées en fin de thèse par Axel Benchetrit et Anne Lemaire. Stéphanie Eyquem, Philippe Bertrand et Philippe Chamiot-Clerc et qui ont participé à l'élaboration de cette étude biomoléculaire. L'équipe zootechnie de Laurence Rocheteau pour l'envoi des souris APPPS1.

Je tiens également à remercier Christian Giaume, Annette Koulakoff et Chenju Yi, du Collège de France à l'époque, de m'avoir fait confiance dans le cadre d'une collaboration qui a conduit à ma première participation à une publication scientifique.

Sur un plan plus personnel, je tiens bien évidemment à remercier mes parents, qui m'ont toujours soutenu et qui ont accepté mes sautes d'humeurs de ces derniers temps sans m'en vouloir. Merci à mes amis de longues dates (Christophe, Fanny et Baptiste, Justine, Thibault et leur petite Zoé, Séverine) de m'avoir permis de couper de la science et de Paris de temps à autres et ainsi de m'avoir permis de recharger les batteries afin de tenir jusqu'au bout.

RESUME

Mon travail a porté sur l'évaluation, par des tâches de navigation spatiale, de la mémoire épisodique et de plusieurs fonctions exécutives, dans différents modèles de souris utilisés pour l'étude de la maladie d'Alzheimer à l'aide d'un test transposable chez l'homme, le Starmaze.

La première partie de mon travail a consisté à mettre au point un protocole expérimental de navigation permettant d'évaluer ces fonctions cognitives (mnésiques et exécutives). Les tests de navigation ont été réalisés dans le Starmaze et dans un Y-maze aquatique. En plus d'élaborer le protocole expérimental, j'ai aussi mis au point des scores de comportement dans le Starmaze permettant d'évaluer les fonctions souhaitées. Pour cela je me suis assuré de leur robustesse en particulier en testant par des analyses statistiques leur reproductibilité au travers de différents groupes contrôle.

Dans la seconde partie de mon travail, j'ai testé différents modèles de souris avec le protocole précédemment mis au point. J'ai ainsi évalué un modèle de la forme familiale de la maladie d'Alzheimer (APPPS1) à 14 mois et un modèle de facteur de risque de la forme sporadique de la maladie d'Alzheimer (APOE4) à 6 et 14 mois en les comparant à des souris contrôle du même âge. J'ai également testé l'effet du vieillissement normal sur les fonctions cognitives évaluées en comparant les comportements de navigation de souris contrôles (C57BL/6) à 6 et 14 mois.

Les résultats révèlent que le vieillissement normal n'engendre pas de déficit cognitif à 14 mois, alors que les souris APPPS1 de 14 mois montrent bien de forts déficits mnésiques et exécutifs. Par comparaison, les évaluations des souris ApoE4 ne montrent pas de déficits mnésiques à 6 et 14 mois mais révèlent à 6 mois un déficit de flexibilité identique à celui observé chez les souris contrôle âgées, suggérant que le facteur de risque ApoE4 pourrait être un bon modèle de vieillissement précoce.

En conclusion, mon travail a permis de valider l'utilisation de tests de navigation pour évaluer conjointement la mémoire et les fonctions exécutives, ouvrant des perspectives d'application clinique à ce type de tests dans le dépistage de la maladie d'Alzheimer notamment.

SOMMAIRE

INTRODUCTION.....	1
I. La maladie d'Alzheimer : de l'homme aux modèles murins.....	3
1. La maladie d'Alzheimer chez l'homme.....	3
a. Les atteintes cellulaires et moléculaires.....	5
i. Les plaques séniles.....	5
ii. Les enchevêtrements neurofibrillaires.....	6
iii. La dégénérescence neuronale et les pertes synaptiques.....	6
b. Les troubles cognitifs et comportementaux.....	8
i. La mémoire épisodique.....	8
ii. Les fonctions exécutives.....	10
iii. Evolution des troubles cognitifs au cours de la maladie.....	10
c. Les « traitements » actuels et futurs ?.....	11
i. Les thérapies médicamenteuses actuelles : améliorer la neurotransmission à la synapse.....	11
ii. Les recherches de nouvelles cibles thérapeutiques : contrer les atteintes moléculaires.....	13
d. Formes de la maladie d'Alzheimer et facteurs de risques.....	14
i. Forme familiale de la maladie d'Alzheimer.....	14
ii. Forme sporadique de la maladie d'Alzheimer et facteurs de risques.....	15
Facteurs de risque « environnementaux ».....	16
Facteurs de risques génétiques dans la forme sporadique.....	16
2. Les modèles murins de la Maladie d'Alzheimer.....	19
a. Modèles basés sur l'hypothèse amyloïde.....	19
b. Modèles basés sur la tauopathie.....	20
c. Modèle de facteur de risque de la maladie.....	21
II. Evaluation des fonctions mnésiques et exécutives dans le vieillissement normal et pathologique	25
1. Evaluation chez l'homme.....	25
a. Les tests utilisés pour le dépistage de la MA.....	25
b. Evaluation spécifique de la mémoire.....	27
i. Les mémoires.....	27
Mémoire implicite (ou non déclarative).....	28
Mémoire explicite (ou déclarative).....	28
Formation d'un souvenir dans la mémoire déclarative.....	29
ii. Les tests d'évaluation clinique de la mémoire chez l'homme.....	29
Evaluation de la mémoire implicite.....	29
Evaluation de la mémoire déclarative.....	29
c. Evaluation spécifique des fonctions exécutives.....	32

i.	Définitions des fonctions exécutives.....	32
	Mémoire de travail	32
	Planification	32
	Inhibition.....	32
	Attention divisée	32
	Flexibilité cognitive	33
ii.	Evaluations des fonctions exécutives chez l'homme.	33
	Mémoire de travail-Mise à jour.....	33
	Planification	33
	Inhibition.....	34
	Flexibilité.....	34
2.	Evaluation chez la souris.....	36
a.	Comment évaluer la cognition chez la souris.....	36
b.	Etude de la mémoire	37
i.	Mémoire non déclarative.	37
ii.	Mémoire déclarative.....	37
c.	Etudes des fonctions exécutives.....	40
i.	Mémoire de travail.....	40
ii.	Flexibilité	40
d.	Le cas de la « touchscreen operant platform »	41
III.	La navigation comme modèle d'étude des fonctions cognitives.....	45
1.	Les fonctions cognitives mises en jeu dans la navigation	45
a.	Les Mémoires.....	45
i.	Mémoire procédurale	45
ii.	Mémoire déclarative	45
b.	Fonctions exécutives.....	46
i.	Mémoire de travail.....	46
ii.	Attention	46
iii.	Planification.....	46
iv.	Flexibilité	47
2.	Les stratégies de navigation et leurs substrats neuronaux.....	47
a.	Les informations à disposition pour naviguer.	48
b.	Les différents types de cellules utiles dans la navigation.....	48
i.	Les cellules de lieu.....	48
ii.	Les cellules de grille.....	48
iii.	Les cellules de bords.	49
iv.	Cellules de direction de la tête.	49

v.	Cellules de vitesse.....	49
c.	Les différentes stratégies utilisées dans la navigation.....	49
i.	La stratégie de guidage.....	49
ii.	La stratégie de stimulus réponse.....	50
iii.	Stratégie allocentrique et carte cognitive.....	50
iv.	Stratégie de séquence (stratégie de route).....	51
3.	Navigation et Alzheimer.....	52
a.	Etudes chez des sujets Alzheimer.....	52
b.	Etudes chez des sujets MCI.....	53
c.	Les avantages des tests de navigation pour le dépistage de la maladie d'Alzheimer.....	54
2.	Evaluation de la mémoire épisodique.....	58
a.	Chez l'homme.....	59
b.	Chez la souris.....	59
V.	Question expérimentale.....	63
	TRAVAIL EXPERIMENTAL.....	65
I.	Développement d'un protocole de Starmaze et de nouveaux scores adaptés à l'évaluation de la mémoire et des fonctions exécutives.....	67
1.	Problématique.....	67
2.	Matériels et Méthodes.....	67
a.	Souris.....	67
b.	Tests comportementaux contrôles.....	68
i.	Protocole SHIRPA : contrôles sensori-moteurs.....	68
	Observation générale.....	68
	Labyrinthe en croix surélevé.....	68
	Arène ouverte.....	69
	Plateforme instable.....	69
	Mât horizontal.....	69
	Rotarod accéléré.....	70
ii.	Contrôle visuo-moteur : piscine de Morris en version indicée.....	70
c.	Test d'évaluation cognitive : le Starmaze.....	70
d.	Analyses et statistiques.....	72
3.	Recherche d'un protocole de Starmaze adapté.....	72
a.	Analyse et interprétation des résultats.....	73
b.	Protocole 1.....	74
c.	Protocole 2.....	77
d.	Protocole 3.....	77

e.	Bilan des protocoles testés et protocole choisi	78
4.	Définition, adaptation et création de nouveaux scores d'évaluation	80
a.	Scores de mémoire	80
i.	Pourcentage d'essais en trajectoire directe et score de localisation	80
ii.	Choix au premier virage	81
iii.	Score de répétition et score de rappel de trajectoire	81
iv.	Tableau récapitulatif des scores de mémoire et du type de mémoire testée.	83
b.	Score de fonctions exécutives	83
i.	Mémoire de travail : nombre de revisites des allées périphériques fausses.	83
ii.	Planification/Temps d'initiation : temps de sortie du bras de départ.....	84
iii.	Flexibilité : performance en phase barrage.	84
iv.	Tableau récapitulatifs des scores et des fonctions exécutives testées.	85
c.	Sélection des scores pertinents.....	85
i.	Redondances des scores.....	85
ii.	Robustesse des scores.....	86
iii.	Les scores d'évaluation choisis.	87
II.	Evaluation cognitive de trois modèles de souris à l'aide de test de navigation.....	89
1.	Problématique	89
2.	Matériels et Méthodes.....	89
a.	Souris	89
i.	Modèle APPPS1.....	89
ii.	Modèle de vieillissement normal comme facteur de risque.	90
iii.	Modèle facteur de risque ApoE4	90
b.	Tests comportementaux contrôles.....	90
c.	Tests cognitifs.....	90
i.	Starmaze.....	90
ii.	Y-maze aquatique	91
iii.	Enchaînement des tests	92
d.	Analyses statistiques.....	92
3.	Résultats	92
a.	Evaluation mnésique.	92
b.	Evaluation des fonctions exécutives.....	94
III.	Effet du donépétil sur les performances cognitives d'un modèle de souris APPPS1 de 14 mois.	103
1.	Problématique	103
2.	Matériels et Méthodes.....	103
a.	Souris : Modèle APPPS1 et C57BL/6	103
b.	Administration du donépétil et de la solution vehicle.....	103

c.	Tests comportementaux.....	104
d.	Analyses statistiques.....	104
3.	Résultats.....	104
a.	Effet du donépézil sur les performances mnésiques d'un modèle APPPS1	104
b.	Effet du donépézil sur les performances exécutives	106
4.	Conclusion et discussion.....	107
IV.	Etude longitudinale des performances cognitives de souris exprimant le facteur de risque ApoE4.....	109
1.	Problématique	109
2.	Matériels et Méthodes.....	109
a.	Souris	109
b.	Tests comportementaux.....	109
c.	Analyses statistiques.....	109
3.	Résultats.....	110
a.	Effet du facteur de risque ApoE4 sur les performances mnésiques au cours du vieillissement.....	110
b.	Effet du facteur de risque ApoE4 sur les fonctions exécutives au cours du vieillissement.	110
	DISCUSSION GENERALE	115
I.	La navigation pour évaluer la mémoire et les fonctions exécutives.....	117
1.	Un comportement spontané présent chez de nombreuses espèces	117
2.	Des propriétés comportementales similaires chez l'Homme et la souris.....	118
3.	Des réseaux cérébraux conservés entre les deux espèces	118
4.	Des tâches de navigation permettant d'évaluer la mémoire déclarative épisodique ?	119
5.	La navigation et les fonctions exécutives	120
II.	La nécessité des modèles animaux pour les stratégies médicamenteuses et leurs limites.	125
1.	Le modèle ApoE4, un bon exemple des limites des modèles animaux.	125
2.	Les études pharmacologiques chez le modèle murin.....	127
III.	Vieillessement et Alzheimer.....	131
1.	Les différents stades de la maladie d'Alzheimer et l'apparition des troubles	131
2.	L'approche médicamenteuse.....	132
	BIBLIOGRAPHIE	135
	ANNEXES : PUBLICATIONS.....	151

INTRODUCTION

I. La maladie d'Alzheimer : de l'homme aux modèles murins

1. La maladie d'Alzheimer chez l'homme

La maladie d'Alzheimer est une maladie neurodégénérative décrite pour la première fois en 1906 par le psychiatre et neuropathologiste allemand, le professeur Alois Alzheimer (Toodayan, 2016). Elle appartient au groupe des démences. La définition des démences a été mise à jour dans le DSM 5 paru en 2013. Elles se caractérisent par différents critères diagnostiques : 1) l'évidence d'un déclin cognitif significatif par rapport aux performances antérieures dans au moins un domaine (attention complexe, fonctions exécutives, apprentissage et mémoire, langage, perception-motricité ou cognition sociale), 2) les déficits cognitifs interfèrent avec l'autonomie du sujet dans les tâches quotidiennes, 3) les déficits cognitifs existent en dehors de phase de délirium et 4) les déficits cognitifs ne sont pas mieux expliqués par un autre trouble mental.

D'après le rapport publié en 2015 par l'ADI (Alzheimer's Disease International), il y aurait actuellement environ 47 millions de personnes dans le monde atteintes de démence, chiffre amené à doubler tous les 20 ans. 60 à 70% de ces personnes seraient atteintes de la maladie d'Alzheimer (Prince et al., 2015). Toujours d'après ce rapport, le nombre de nouveaux cas de démences serait de 9,9 millions par an.

Par ailleurs, la perte d'autonomie des patients atteints de la maladie d'Alzheimer entraîne un coût élevé de prise en charge de ces patients pour la famille et pour la société. D'après les chiffres publiés en 2016 par Alzheimer's Association aux Etats Unis, le coût moyen de la prise en charge dans des centres spécialisés est estimé à environ 50000 dollars par an et par patient. Pour les patients pris en charge par leurs proches, 15 millions de personnes atteintes de démences, le coût est estimé à 221 milliard de dollars pour 18 milliard d'heures d'assistance aux patients (Alzheimer's Association, 2016). Viennent s'ajouter à ces coûts financiers les risques sur la santé des proches au niveau moral aussi bien que physique.

Comprendre le fonctionnement de la maladie d'Alzheimer afin d'améliorer le diagnostic et la prise en charge représente donc un problème sociétal majeur.

Jusqu'à récemment, le diagnostic de la maladie d'Alzheimer requérait une étude post-mortem du cerveau des patients. En effet, pour confirmer que la démence développée par les patients était de type Alzheimer, il était nécessaire de confirmer la présence de certaines lésions caractéristiques de cette maladie dans le cerveau, telles que les plaques séniles et les enchevêtrements neurofibrillaires.

Encore aujourd'hui, le dépistage de la maladie d'Alzheimer est très compliqué. Pourtant, il paraît essentiel de pouvoir non seulement dépister une suspicion d'Alzheimer et encore plus de diagnostiquer la maladie précocement afin de pouvoir tenter de stopper le déclin cognitif le plus tôt possible. C'est dans cette optique que Dubois et al ont proposé en 2007 de nouveaux critères pour diagnostiquer la maladie. Ces critères sont une association de troubles de la mémoire épisodique avec des anomalies anatomiques telles que la présence de biomarqueurs dans le liquide céphalo-rachidien, une atrophie des structures temporales internes révélée par imagerie par résonance magnétique (IRM), un hypo-métabolisme du glucose détectable grâce à la tomographie par émission de positons (TEP) ou encore la présence d'une mutation génétique spécifique de la forme familiale de la maladie (Dubois et al., 2007). Ces nouveaux critères ont été mis en place pour actualiser les anciens critères de diagnostic de la maladie établis soit par le NINCDS-ADRDA (McKhann et al., 1984) soit par l'American Psychiatric Association et leur DSM (Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders) (American Psychiatric Association, 2013) et qui ne se basent que sur les troubles cognitifs. Cependant, étant donné que ces nouveaux critères font appel à des techniques d'imagerie, ils peuvent sembler compliqués à mettre en œuvre en routine pour le dépistage de la maladie d'Alzheimer.

Aujourd'hui, le diagnostic de la maladie d'Alzheimer peut aussi être renforcé par l'évaluation du taux de certains biomarqueurs dans le liquide céphalorachidien. Parmi ces biomarqueurs, on retrouve notamment le peptide amyloïde et la protéine Tau (sur lesquels nous reviendrons dans la suite de ce chapitre) ainsi que la concentration de neurofilaments légers (Zetterberg et al., 2016).

Dans cette partie, nous allons nous intéresser aux différentes caractéristiques de la maladie d'Alzheimer. Dans un premier temps, nous étudierons les atteintes cellulaires et moléculaires. Puis, nous nous intéresserons aux troubles cognitifs engendrés par la maladie et qui conduisent au stade démentiel des patients. Nous présenterons également des traitements actuellement utilisés dans la lutte contre la maladie ainsi que des pistes de développement de nouveaux traitements. Enfin, nous détaillerons les deux formes existantes de la maladie, ce qui nous permettra de mieux appréhender, dans la deuxième partie de ce chapitre, les modèles murins de la maladie d'Alzheimer.

a. Les atteintes cellulaires et moléculaires.

Trois grands types d'atteintes cellulaires sont présents dans la maladie d'Alzheimer : les plaques séniles constituées de bêta-amyloïde, les enchevêtrements neurofibrillaires de protéine tau hypersphosphorylée et la dégénérescence neuronale (Masters et al., 2015 pour revue).

i. Les plaques séniles

Les plaques séniles se forment par accumulation de protéine bêta-amyloïde (aussi appelée A β). L'A β est formée à partir d'une protéine précurseur de l'amyloïde (APP) par un double clivage. Que ce soit dans le fonctionnement normal ou pathologique, l'APP est d'abord clivé soit par l' α -secretase soit par la β -secretase. Le peptide obtenu suite au clivage par l' α -secretase ne donnera pas d'A β . A l'inverse, le peptide obtenu par clivage de l'APP par la β -secretase va ensuite être clivé par la γ -secretase donnant ainsi l'A β (Figure 1 ; Sisodia et al., 2002). Le taux d'A β est donc régulé par la balance entre les deux enzymes α -secretase et β -secretase ainsi que par l'activité de la γ -secretase (Figure 1). Par ailleurs l'A β peut avoir une taille variable de 40 à 42 acides aminés suivant la position de son site de clivage. Alors que l'A β 40 est soluble, ce n'est pas le cas de l'A β 42 qui va donc s'accumuler dans l'espace intercellulaire et ainsi former des plaques séniles (qui contiennent à la fois de l'A β 42 et de l'A β 40).

D'après l'hypothèse amyloïde de la maladie d'Alzheimer (Hardy et Higgins, 1992), ce sont ces plaques séniles qui seraient à l'origine de la maladie d'Alzheimer. Cette accumulation d'A β entraînerait plusieurs conséquences : une inflammation continue qui conduit à la mort neuronale mais aussi une diminution de l'activité cholinergique au niveau des synapses. Le fonctionnement pathologique dans la maladie d'Alzheimer serait donc lié à un excès l'A β 42 qui peut être causé soit par un déséquilibre en faveur de la β -secretase au détriment de l' α -secretase, soit par un défaut d'élimination de l'A β 42.

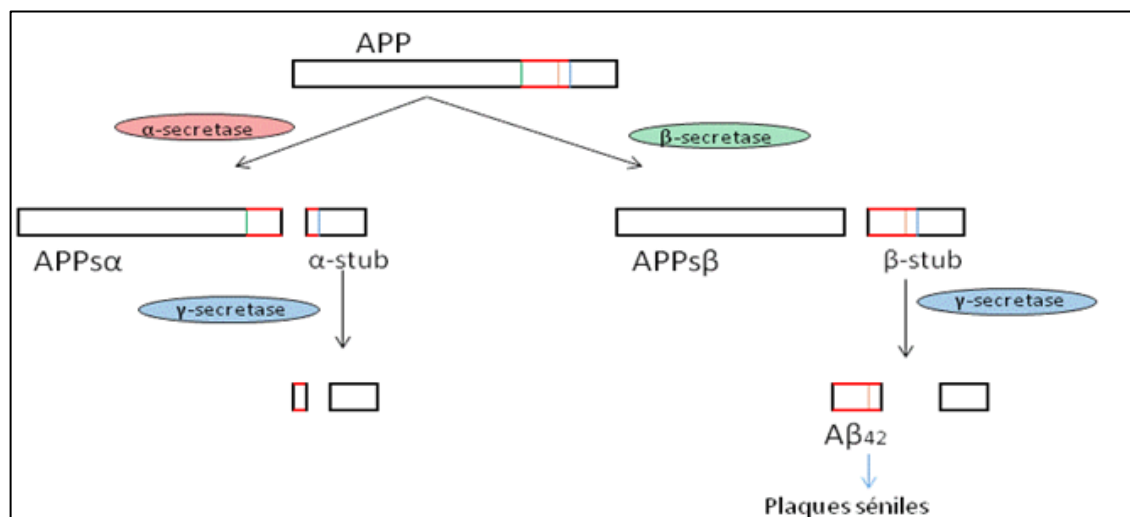


Figure 1 : Le clivage de la protéine curseur de la bêta-amyloïde (APP, Amyloid protein precursor). Adapté de Sisodia et al., 2002

ii. Les enchevêtrements neurofibrillaires.

Alors que les plaques séniles s'accumulent dans l'espace intercellulaire, les enchevêtrements neurofibrillaires se forment dans le corps cellulaire des neurones. Ces enchevêtrements sont dus à une hyperphosphorylation de la protéine tau. En condition normale, la protéine tau contribue à stabiliser les microtubules du cytosquelette, facilitant ainsi le transport des organites intracellulaires et l'organisation du neurone. Lorsque la protéine tau est hyperphosphorylée, elle ne peut plus interagir avec les microtubules correctement ce qui entraîne la formation de neurofibrilles conduisant à la dégénérescence neuronale (Wang et al., 2012 pour revue). On parle alors de tauopathie.

iii. La dégénérescence neuronale et les pertes synaptiques

On a vu précédemment que la dégénérescence neuronale peut être causée par différents facteurs dans la maladie d'Alzheimer tels que la formation de plaque sénile et les enchevêtrements neurofibrillaires. La neurodégénérescence constitue en elle-même la troisième grande catégorie de lésion cellulaire associée à la maladie. Elle se manifeste par une atrophie de différentes régions cérébrales notamment dans la région hippocampique et dans le cortex entorhinal. Ceci

a par exemple été montré par Apostolova et al dans une étude réalisée sur des patients atteints de la forme familiale de la maladie d'Alzheimer (Apostolova et al., 2011). Les troubles cognitifs des patients seraient plus directement liés à cette perte neuronale qu'aux atteintes cellulaires décrites précédemment. Terry et al ont en effet montré que les troubles cognitifs observés des patients Alzheimer corrôlaient majoritairement avec la perte neuronale, plus qu'avec la densité des plaques séniles (Terry et al., 1991)

En plus de cette dégénérescence neuronale, il existe aussi une perte et un dysfonctionnement des synapses qui pourraient être encore plus directement à l'origine des problèmes cognitifs des patients. Dans une revue publiée en 2013, Pozueta et al constatent en se basant sur des travaux de Masliah ou Scheff, qu'environ 45% des boutons synaptiques sont perdus chez les patients Alzheimer principalement dans l'hippocampe et le néocortex. Par ailleurs, l'A β , déjà impliquée dans la formation des plaques séniles, jouerait aussi un rôle direct dans le dysfonctionnement synaptique, bloquant par exemple la potentialisation à long terme des neurones (Pozueta & al., 2013).

Dans une méta-analyse publiée en 2016, de Wilde et al confirment la diminution du nombre de synapses dans différentes régions du cerveau chez des patients Alzheimer. La région la plus touchée est l'hippocampe, suivi de la combinaison gyrus cingulaire-cortex entorhinal-cortex temporal puis du cortex frontal (De Wilde et al., 2016). Dans cette même publication, les auteurs se sont aussi intéressés à l'étude des marqueurs synaptiques dans les différentes régions affectées. Ils en concluent que différents mécanismes moléculaires sont affectés tels que les voies endosomales, l'assemblage vésiculaire ou encore les récepteurs au glutamate, et que ce sont les marqueurs présynaptiques qui sont plus affectés que les marqueurs postsynaptiques (De Wilde et al., 2016).

Une étude récente publiée par Poirel et al (2018) confirme cette diminution de marqueurs synaptiques dans une autre région du cerveau dans la maladie d'Alzheimer. Les auteurs démontrent que différents marqueurs synaptiques tels que Vglut1, PSD95 ou la synaptophysine voient leur expression diminuée dans le cortex préfrontal de patients Alzheimer. D'après les auteurs, Vglut1 serait le marqueur synaptique le plus corrélé à l'apparition de la démence (Poirel et al., 2018). Cependant, cette diminution de marqueurs synaptiques dans cette région du cortex préfrontal ne serait qu'un évènement tardif dans la maladie d'Alzheimer.

b. Les troubles cognitifs et comportementaux

C'est l'apparition de troubles cognitifs qui permet généralement de diagnostiquer la maladie d'Alzheimer notamment lorsque le sujet a atteint le stade démentiel, c'est-à-dire lorsque celui-ci a perdu une grande partie de son autonomie. Les troubles cognitifs dans la maladie d'Alzheimer apparaissent très en aval des premières atteintes histopathologiques (Figure 2) et notamment de la formation des plaques amyloïdes (Villemagne et al., 2013). Parmi les fonctions cognitives affectées dans la maladie d'Alzheimer, on trouve notamment la mémoire, les fonctions exécutives et le langage. Des troubles comportementaux tels que la dépression (Frisoni et al., 1999), l'apathie (Frisoni et al., 1999) ou la désorientation (Pai et Jacobs, 2004) sont aussi observés chez les personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer.

La maladie d'Alzheimer peut se diviser en deux phases symptomatiques, dites phase prodromale et démentielle (Dubois et al., 2007). Pendant la phase prodromale (aussi appelée stade prédémentiel) la mémoire épisodique commence à être altérée mais cela ne pose pas de problème d'autonomie au sujet atteint. En anglais, on utilise le terme MCI (pour Mild Cognitive Impairment). Ce stade peut être considéré comme un bon prédicteur de la Maladie d'Alzheimer car environ 32% des personnes MCI évoluent vers une maladie d'Alzheimer (Ward et al., 2013). Le patient est en phase démentielle lorsqu'il a perdu son autonomie.

i. La mémoire épisodique

La mémoire est la principale fonction touchée dans la maladie d'Alzheimer et particulièrement la mémoire épisodique. La mémoire épisodique est une mémoire à long terme de type déclarative qui a été différenciée de la mémoire sémantique par le psychologue Endel Tulving en 1972 (Tulving, 1972). Elle est définie comme une mémoire autobiographique qui permet de se rappeler des souvenirs vécus personnellement en fonction du contexte et des émotions liés à ce souvenir. Ces souvenirs ont à la fois une composante spatiale et une composante temporelle. Dans la maladie d'Alzheimer, c'est d'abord la mémoire épisodique antérograde qui est affectée, c'est-à-dire la capacité à se créer de nouveaux souvenirs (Leyhe et al., 2009). Ainsi, le patient aura beaucoup de mal à se rappeler des événements vécus récemment. Plus tard dans le développement de la maladie, la mémoire rétrograde (mémoire des événements passés plus anciens) sera également altérée. Plusieurs études d'imagerie (PET ou IRM) ont montré que la mémoire épisodique était étroitement liée au fonctionnement du cortex préfrontal et de l'hippocampe (Desgranges et al., 1998 pour revue). Or, l'hippocampe étant une des premières

structures cérébrales atteintes dans la maladie d'Alzheimer, cela pourrait expliquer pourquoi la mémoire épisodique est la première fonction cognitive affectée dans la maladie.

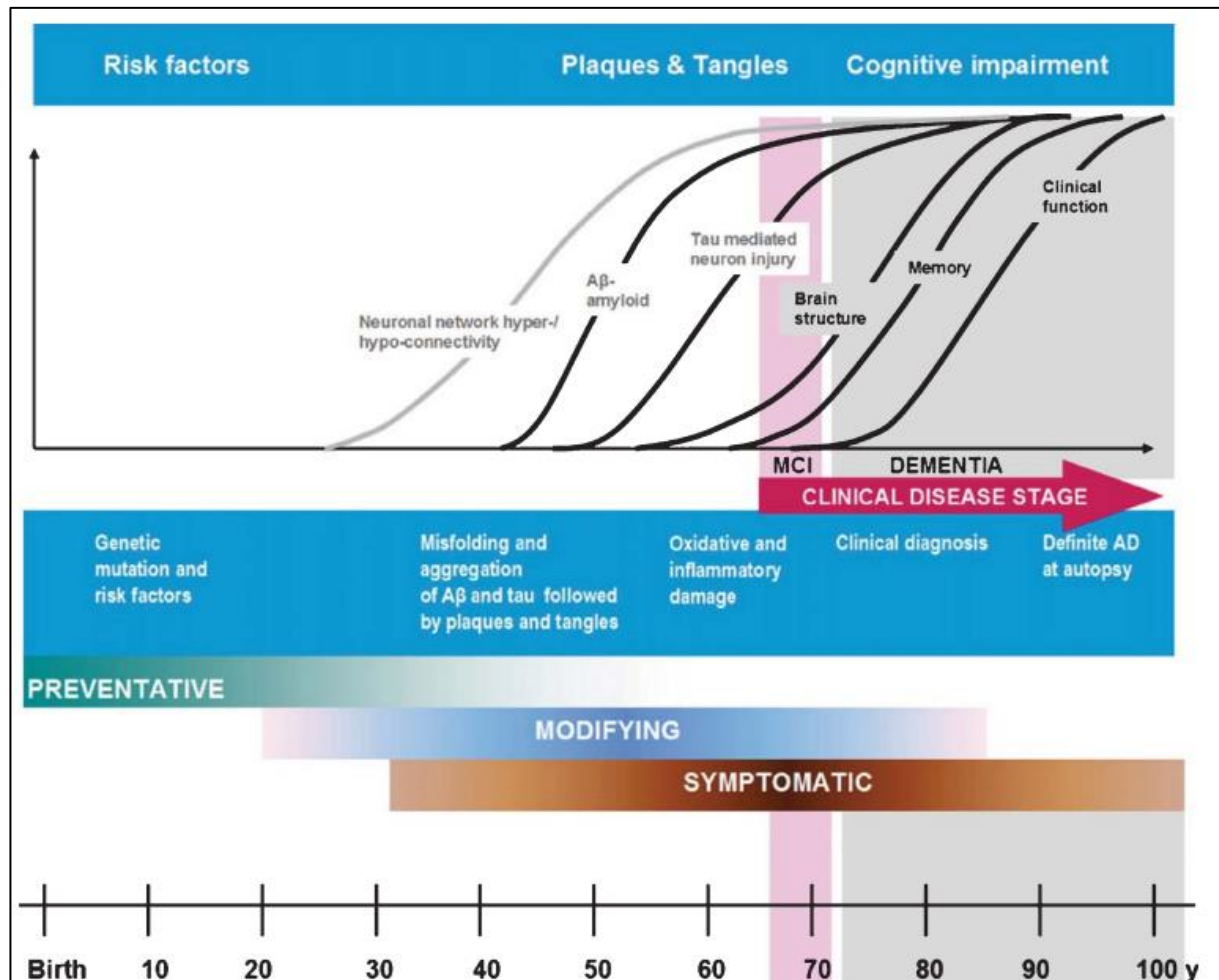


Figure 2 : Représentation hypothétique de l'âge d'apparition des symptômes dans la maladie d'Alzheimer. Issu de Lista et al, 2015

ii. Les fonctions exécutives

En 1988, Grady et ses collaborateurs furent parmi les premiers à montrer que des patients atteints de la maladie d'Alzheimer au stade démentiel avaient des déficits de fonctions exécutives, notamment la flexibilité, l'inhibition et la planification, en comparaison avec des sujets âgés sains (Grady et al., 1988).

Les fonctions exécutives réunissent un ensemble de fonctions qui permettent à l'individu d'adapter son comportement en réponse à une situation nouvelle et non routinière. Selon Grafman et Litvan, les fonctions exécutives peuvent être divisées en deux sous parties : d'un côté les fonctions « froides », plutôt basées sur une réponse mécanistique et logique, parmi lesquelles on retrouve l'inhibition, la planification, la mémoire de travail ou encore la flexibilité cognitive ; de l'autre côté les fonctions « chaudes » qui impliquent une réponse émotionnelle telle que la prise de décision (Grafman et Litvan, 1999). Il a été montré que les fonctions froides sont affectées dans la maladie d'Alzheimer. En effet, depuis Grady et al, d'autres chercheurs ont confirmé les déficits exécutifs chez les patients Alzheimer dans l'inhibition (Amieva et al., 1998; Spieler et al., 1996), la planification (Rainville et al., 2002), la mémoire de travail et la flexibilité (Baudic et al., 2006). Plus récemment, d'autres études ont montré les mêmes déficits exécutifs dès le stade prodromal (Brandt et al., 2009; Rainville et al., 2012). Ces études montrent donc que le fonctionnement exécutif peut être atteint précocement dans la maladie d'Alzheimer et qu'associés à une évaluation des troubles de mémoire épisodique, ces déficits exécutifs peuvent être un bon prédicteur d'évolution du stade MCI à la Maladie d'Alzheimer (Albert et al., 2007).

iii. Evolution des troubles cognitifs au cours de la maladie.

Les déficits de la mémoire épisodique et des fonctions exécutives sont donc les premiers troubles cognitifs à se manifester dans la maladie d'Alzheimer. Cela conduit aussi à des troubles de l'orientation, aussi bien spatiale que temporelle, qui peuvent être un bon marqueur de dépistage de la maladie comme nous le verrons dans la troisième partie (Coughlan et al., 2018). Au cours de l'évolution de la maladie, d'autres déficits cognitifs et comportementaux apparaîtront, tel que l'apathie, les troubles du langage ou encore l'anxiété. L'ensemble de ces déficits entraînent une perte d'autonomie des patients. Il est donc important d'essayer de réduire les symptômes cognitifs des patients en plus des symptômes cellulaires.

c. Les « traitements » actuels et futurs ?

Actuellement, les traitements disponibles sur le marché visent à améliorer la vie des patients en réduisant leurs déficits cognitifs ; ces traitements sont à visée symptomatique. Cependant, ces traitements n'agissent pas directement sur la progression de la maladie d'Alzheimer, sur les atteintes moléculaires conduisant aux, ou résultant des, plaques séniles et enchevêtrements neurofibrillaires. Les nouvelles recherches de traitements sont maintenant orientées dans ce sens.

En plus des traitements médicamenteux sur lesquels nous allons revenir, il existe aussi différents types de thérapies non médicamenteuses destinées à améliorer la vie des patients. Les thérapies dites cognitives, ont pour but de stimuler les fonctions cognitives des patients notamment à l'aide d'exercices intellectuels mettant en jeu des tâches de la vie quotidienne (comptage de monnaie par exemple) ou des souvenirs personnels (Amieva et al., 2016). D'autres thérapies qui peuvent être basées sur la musique, la cuisine ou la peinture (Narme et al., 2012) ont plutôt pour but d'améliorer l'état émotionnel des patients, ce qui permet aussi de lutter indirectement contre les troubles cognitifs.

i. Les thérapies médicamenteuses actuelles : améliorer la neurotransmission à la synapse

Actuellement, les traitements médicamenteux présents sur le marché se concentrent principalement sur l'action des neurotransmetteurs aux synapses. Certains médicaments (Donépézil, Rivastigmine et Galantamine) cherchent à augmenter le taux d'acétylcholine aux synapses en inhibant l'acétylcholinestérase, alors que d'autre (mémantine) vont agir sur la transmission glutamatergique. Ceci a notamment pour but d'essayer de compenser la perte synaptique inhérente à la maladie.

L'acétylcholine est un neurotransmetteur qui joue un rôle primordial dans la mémoire et l'apprentissage. Chez les patients Alzheimer, le taux d'acétylcholine au niveau des synapses cholinergiques est réduit. En inhibant l'acétylcholinestérase, enzyme responsable de la dégradation de l'acétylcholine, ces médicaments permettent de maintenir un taux plus élevé d'acétylcholine à la synapse. Dans une méta-analyse réalisée par Hansen et al. en 2008, il est montré un effet bénéfique de chacun des trois médicaments (donépézil, rivastigmine et Galantamine) sur la cognition et le comportement de patients Alzheimer (Hansen et al., 2008). En plus d'améliorer la cognition, des études ont également montré d'autres effets bénéfiques de ces anti-acétylcholinestérase sur certains symptômes de la maladie d'Alzheimer. Par

exemple, Dubois et al (2015) ont montré que des sujets suspectés d'être en phase prodromale de la maladie ont une réduction de 45% du taux d'atrophie hippocampique après un an grâce au donépézil (Dubois et al., 2015).

La mémantine est un antagoniste non compétiteur des récepteurs NMDA. Des études ont montré que ce médicament pouvait aussi avoir un effet bénéfique pour les patients Alzheimer aux stades modéré et sévère (Winblad & Poritis, 1999). Par ailleurs, étant donné que la mémantine n'agit pas sur l'acétylcholinestérase, elle peut être couplée à un des inhibiteurs de cet enzyme. Ceci permet d'accroître encore plus le taux d'acétylcholine à la synapse. En effet, des études ont montré que l'utilisation d'antagoniste des récepteurs NMDA permet d'augmenter le taux de relargage d'acétylcholine à la synapse (Hutson & Hogg, 1996). Cumulé à un anti acétylcholinestérase, la mémantine permet donc d'accroître le taux d'acétylcholine à la synapse chez les patients Alzheimer. Des études ont d'ailleurs montré un effet bénéfique du couplage de ces deux types de médicaments pour les patients Alzheimer (Tariot et al., 2004). Ces deux types de médicament actuellement sur le marché peuvent donc avoir un effet bénéfique sur les patients, cependant ils sont loin de stopper la maladie et leur efficacité est de plus en plus contestée. En effet, s'ils permettent de maintenir une transmission synaptique au sein des systèmes cholinergiques et glutamatergiques, ces médicaments n'ont pas d'effet sur les autres atteintes cellulaires et moléculaires de la maladie. Ils n'agissent ni contre la production de bêta-amyloïde, ni contre la formation d'enchevêtrements neurofibrillaires ni contre la neurodégénérescence. L'efficacité des médicaments existant sur le marché fait donc débat. Pour illustrer ce débat, nous pouvons prendre l'exemple de la France. Alors que ces médicaments ont longtemps été remboursés par la sécurité sociale, ce n'est plus le cas depuis le 1^{er} août 2018. Cela fait suite à une préconisation de la Haute Autorité de Santé (HAS) qui juge que ces médicaments ont un intérêt médical insuffisant pour justifier leur prise en charge mais aussi qu'ils peuvent avoir des effets secondaires néfastes et toxiques tels que des fractures ou des chutes. A l'opposé, de nombreuses voix se sont élevées contre cette préconisation. C'est par exemple le cas de l'association France Alzheimer qui estime que « Si derrière l'expression « *efficacité des médicaments* », on entend guérir la maladie. Bien entendu, ils ne le sont pas et ne l'ont jamais été » mais que « si l'on parle d'un effet sur les symptômes des personnes malades, alors oui, ces médicaments sont efficaces comme le soulignent depuis plusieurs années plusieurs études appuyées par l'expertise de neurologues et les témoignages de nombreuses familles ».

Il est donc indispensable de continuer à chercher de nouveaux traitements basés sur de nouvelles stratégies.

ii. Les recherches de nouvelles cibles thérapeutiques : contrer les atteintes moléculaires

Afin de cibler les atteintes spécifiques de la maladie d'Alzheimer, deux types de stratégies sont testés aujourd'hui : des méthodes par immunothérapies et des méthodes par développement de molécules. Ces stratégies visent à prévenir l'accumulation de bêta-amyloïde ou à agir sur la phosphorylation anormale de la protéine Tau permettant de pouvoir contrer les mécanismes de la maladie dès leur apparition. Pour lutter contre l'accumulation de bêta-amyloïde, deux types d'immunothérapies ont été et sont encore testées : l'immunothérapie active, qui consiste à stimuler le système immunitaire pour qu'il élimine la protéine anormale, et l'immunothérapie passive qui consiste à administrer des anticorps activant la dégradation des agrégats d'amyloïdes. Les premiers essais cliniques d'immunothérapies (actives ou passives) se sont montrés décevants, induisant des effets secondaires néfastes ou une absence d'efficacité clinique (Graham et al., 2017 pour revue). Cependant, il reste l'espoir que ce type de stratégie soit plus efficace en étant associé à un diagnostic précoce de la maladie. La deuxième méthode pour lutter contre l'accumulation de bêta-amyloïde est l'approche moléculaire. Des études ont ainsi visé à réduire la production de bêta-amyloïde en agissant soit directement sur les enzymes impliqués (γ -secretase et β -secretase) soit sur de nouvelles cibles thérapeutiques permettant d'inhiber ces enzymes sont recherchés. Par exemple, après avoir observé que le taux de protéine kinase R (PKR) était augmenté dans le liquide céphalorachidien de patients Alzheimer (Mouton-Liger et al., 2012a), Mouton-Liger et al ont aussi montré que l'activation de la β -secretase est régulée par PKR (Mouton-Liger et al., 2012b). PKR pourrait donc être une cible intéressante en vue du traitement de la maladie d'Alzheimer, d'autant plus qu'elle aurait aussi un rôle dans la phosphorylation de la protéine tau (Bose et al., 2011). Par ailleurs, PKR est aussi impliquée dans les mécanismes de l'inflammation et de l'apoptose qui sont aussi dérégulés dans la maladie d'Alzheimer (Hugon et al., 2017). Une étude chez la souris KOPKR a aussi montré que PKR serait impliquée dans la potentialisation à long terme ainsi que dans l'apprentissage et la mémoire (Zhu et al., 2011).

Le lien entre accumulation d'A β 42, activation de PKR et neuroinflammation dans la maladie d'Alzheimer a été mis en évidence chez l'homme dans une étude réalisée par Paquet et al (2015). Dans cette étude, les auteurs montrent que des patients immunisés contre l'A β 42 présentent une diminution de PKR en parallèle de la suppression de l'A β 42 et d'une diminution des marqueurs de microglie (Paquet et al., 2015). PKR semble donc bien être une cible

moléculaire intéressante dans la lutte contre la maladie d'Alzheimer. Cependant, aucun inhibiteur de PKR n'a pour le moment franchi le stade 1 des études cliniques.

De même, des approches moléculaires ont été proposées pour lutter contre la dégénérescence neurofibrillaire induite par accumulation de protéine tau hyperphosphorylée (Graham et al., 2017 pour revue).

Par ailleurs, l'identification de nouveaux biomarqueurs de la maladie peut permettre, en plus de trouver de nouvelles cibles thérapeutiques, de mieux diagnostiquer la maladie d'Alzheimer (Magnin et al., 2017).

Afin de mener à bien ces recherches thérapeutiques, il est important d'identifier les mécanismes moléculaires à l'origine de la maladie d'Alzheimer et donc dans un premier temps de mieux comprendre les atteintes (cellulaires et moléculaires) observées. Les différentes formes de la maladie d'Alzheimer vont nous aider à mieux comprendre ces mécanismes.

d. Formes de la maladie d'Alzheimer et facteurs de risques

Il existe deux formes de la maladie d'Alzheimer : la forme familiale et la forme sporadique.

Si, comme nous l'avons vu précédemment, les symptômes de la maladie sont similaires pour les deux formes (aussi bien au niveau cellulaire que cognitif), l'âge de début de la maladie diffère. En effet, pour les formes familiales, le stade démentiel sera atteint entre 55 et 60 ans alors que dans la forme sporadique, ce stade est généralement atteint après 65 ans.

i. Forme familiale de la maladie d'Alzheimer

La forme familiale de la maladie d'Alzheimer est la forme la moins répandue de cette maladie : elle représente moins de 1% (Campion et al., 1999). Elle a cependant permis d'identifier des gènes impliqués dans l'apparition de la maladie car c'est une forme héréditaire à transmission autosomique dominante. Cette forme de la maladie a été mise en évidence par l'apparition très précoce des symptômes de la maladie chez différentes personnes d'une même famille bien avant l'identification des gènes responsables. Il a ensuite été montré qu'elle était associée à des mutations génétiques de trois gènes principaux: les gènes *APP*, *PSEN1* et *PSEN2*. Comme nous l'avons vu, le gène *APP*, situé sur le chromosome 21, code pour la protéine précurseur de la beta amyloïde. Les gènes *PSEN1* et *PSEN2* codent pour les présénilines qui sont des composants essentiels du complexe gamma-secretase, impliqué également dans la cascade de production de bêta-amyloïde (Figure 3). Le gène *APP* est impliqué dans environ 20% des cas

de forme familiale de la maladie d'Alzheimer. 13% des cas sont liés à des mutations du gène et 7,5% à une duplication du gène *APP* (Foubert-Samier et Goizet, 2010). Le gène est situé sur le chromosome 21. De nombreuses mutations de ce gène ont été répertoriées dans des bases de données. C'est par exemple le cas de l'Alzheimer Disease and Frontotemporal Dementia Mutation Database (Cruts et al., 2012 ; <http://www.molgen.ua.ac.be/ADMutations/>). Cette banque de données répertorie 26 duplications et 41 mutations du gène *APP*. Certaines de ces variations génétiques peuvent être pathogène (conduire à un phénotype Alzheimer). C'est le cas des 26 duplications répertoriées ainsi que de 25 des 41 mutations. Grâce à cette base de données, nous pouvons constater que la majorité des mutations pathogènes sont situées dans les exons 16 et 17 du gène. Ces exons codent soit pour les sites de clivage de l'APP, soit pour la séquence codante de la portion bêta-amyloïde dans l'APP. La majorité de ces mutations sont des substitutions d'acides aminés dans la protéine. Ces substitutions peuvent être multiples comme dans le cas de la mutation Swedish (KM670/671NL ; Mullan et al., 1992) ou simple comme pour la mutation Dutch (Glu693Gln ; Levy et al., 1990). Nous verrons par la suite que ce sont principalement ces mutations du gène *APP* de type substitution qui sont utilisées pour la création de modèles de souris.

Le gène *PSEN1* est situé sur le chromosome 14 (Sherrington et al., 1995). C'est le gène le plus fréquemment impliqué dans la maladie d'Alzheimer familiale avec environ 70% des cas (Foubert-Samier et Goizet, 2010). Il existe 230 mutations répertoriées sur ce gène dont la majorité (219) sont pathogènes (Cruts et al., 2012).

Enfin, le gène *PSEN2* est lui situé sur le chromosome 1 (Levy-Lahad et al., 1995) et est impliqué dans 2% des cas. 39 mutations sont répertoriées dont 16 pathogènes (Cruts et al., 2012).

ii. Forme sporadique de la maladie d'Alzheimer et facteurs de risques.

La forme sporadique de la maladie d'Alzheimer regroupe tous les cas de cette maladie qui ne sont pas héréditaires.

Dans ce cas, il existe différents facteurs pouvant augmenter le risque de développer cette forme de la maladie d'Alzheimer. Ces facteurs de risques peuvent être « environnementaux » ou génétiques.

Facteurs de risque « environnementaux »

Le vieillissement représente un facteur de risque environnemental important de développer la maladie d'Alzheimer. En effet, la prévalence de la maladie augmente avec l'âge. D'après les chiffres de l'Alzheimer's Association publiés en 2016, 11% des personnes âgées de 65 ans et plus sont atteintes de la maladie d'Alzheimer, ce chiffre passant à 32% si l'on considère les personnes de 85 ans et plus aux Etats-Unis (Alzheimer's Association, 2016).

D'autres études ont montré que les facteurs augmentant le risque de maladie cardiovasculaire (tabagisme (Anstey et al., 2007), obésité (Anstey et al., 2011), diabète (Vagelatos & Eslick, 2013)) augmentent aussi le risque de développer la maladie d'Alzheimer. En effet, le cerveau étant un des organes les plus fournis en vaisseaux sanguins, si ceux-ci sont endommagés, le fonctionnement cérébral se retrouve altéré. A l'inverse, les facteurs permettant une meilleure protection cardiaque (activité physique, régime alimentaire sain) permettraient de réduire le risque de maladie d'Alzheimer (Reitz et al., 2011).

Des études ont montré que le nombre d'années d'études (Letenneur et al., 1999; Sando et al., 2008; Winnock et al., 2002) ou l'intensité des activités sociales (Karp et al., 2006) influent sur le risque de développer la maladie d'Alzheimer. Plus le niveau d'éducation et l'activité sociale sont élevés, plus le risque de développer la maladie est faible. Ceci s'expliquerait par la constitution d'une plus grande « réserve cognitive » lorsque le cerveau est stimulé plus fréquemment (Stern, 2012).

Avoir subi une blessure intracrânienne au cours de sa vie pourrait aussi augmenter le risque d'être atteint de la maladie d'Alzheimer au cours du vieillissement. Plassman et al ont montré que ce risque pouvait être entre 2.5 et 4.5 fois plus grand en fonction de la sévérité de la blessure (Plassman et al., 2000).

Facteurs de risques génétiques dans la forme sporadique.

En plus des facteurs de risques environnementaux, il existe des facteurs de risques génétiques. Les facteurs de risque génétiques pour la forme sporadique de la maladie d'Alzheimer se différencient des gènes responsables de la forme familiale de la maladie d'Alzheimer de deux façons : ils ne sont pas autosomiques dominants et leur pénétrance est beaucoup plus faible. En effet, posséder un de ces facteurs de risque ne signifie pas que l'on développera la maladie d'Alzheimer systématiquement, alors que la pénétrance de la maladie d'Alzheimer est de 100% avec les mutations sur les gènes *APP* et *PSEN1* pathogènes (Hsiung & Sadovnick, 2007).

Le principal facteur de risque génétique associé à la forme sporadique de la maladie d'Alzheimer est le gène *ApoE*. En effet, il a été montré que le polymorphisme du gène codant pour l'apolipoprotéine E peut augmenter le risque de développer une maladie d'Alzheimer. Il existe 3 allèles pour ce gène ($\epsilon 2$, $\epsilon 3$ et $\epsilon 4$) qui ont une répartition très différente dans la population (respectivement 7, 80 et 13%) (Farrer et al., 1997). L'allèle $\epsilon 4$ constitue le principal facteur de risque génétique de développer une maladie d'Alzheimer. D'après la méta-analyse réalisée par Farrer et al. en 1997, alors que la fréquence de distribution de cet allèle $\epsilon 4$ est de 13% dans une population contrôle, elle est d'environ 30% dans la population atteinte de maladie d'Alzheimer. Cette méta-analyse a aussi mis en évidence qu'une personne homozygote $\epsilon 4/\epsilon 4$ a environ 13,7 fois plus de risque qu'une personne homozygote $\epsilon 3/\epsilon 3$ de développer la maladie. Pour une personne hétérozygote $\epsilon 3/\epsilon 4$, le risque est environ 3 fois plus grand que pour un homozygote $\epsilon 3/\epsilon 3$. Cette augmentation du risque d'être atteint d'une maladie d'Alzheimer en fonction de la combinaison allélique possédée peut s'expliquer par différents rôles de l'apolipoprotéine E. L'apolipoprotéine E est le transporteur principal du cholestérol dans le système nerveux central permettant ainsi le transport de lipides nécessaire à l'entretien et au remodelage des membranes neuronales. Cette protéine a donc un rôle crucial dans la réponse aux blessures neuronales. Outre son rôle de transporteur de lipides, l'apolipoprotéine E jouerait aussi un rôle dans la régulation du métabolisme de la bêta-amyloïde de différentes façons. Tout d'abord, les isoformes de l'apolipoprotéine E régulent différemment le niveau de cholestérol qui lui-même module l'activité de la γ -secretase, enzyme impliquée dans la production de bêta-amyloïde (Osenkowski et al, 2008).

Par ailleurs, les particules apolipoprotéine E-lipoprotéines peuvent se fixer à la bêta-amyloïde pour former un complexe qui est absorbé par les cellules puis dégradé. Les particules ApoE4-lipoprotéines ayant une moins grande affinité avec la bêta-amyloïde que les particules ApoE3-lipoprotéine, la dégradation de la bêta-amyloïde est moins efficace pour les porteurs de l'isoforme $\epsilon 4$ (Figure 3). La dégradation de la bêta-amyloïde étant moins efficace, le risque de développer des plaques séniles augmente. Or d'après l'hypothèse amyloïde de la maladie d'Alzheimer, c'est l'accumulation de ces plaques qui serait à l'origine de la maladie.

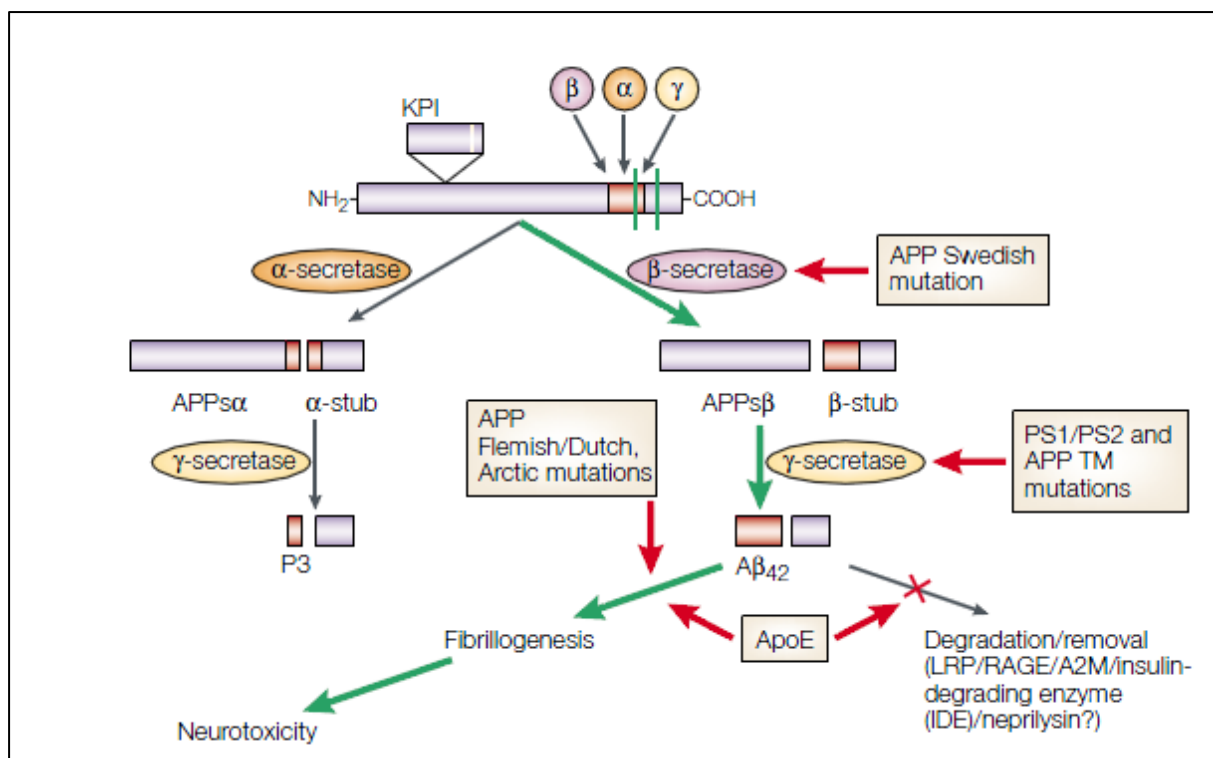


Figure 3 : Impact des mutations des gènes de la forme familiale et du facteur de risque ApoE4 sur la cascade amyloïde (Sissodia et al., 2002)

2. Les modèles murins de la Maladie d'Alzheimer

Nous avons vu dans la première partie de ce chapitre qu'il est crucial de développer de nouveaux traitements contre la maladie d'Alzheimer. Pour cela, il est important d'augmenter les connaissances sur la maladie et son fonctionnement métabolique afin de pouvoir trouver de nouvelles cibles thérapeutiques. Une fois ces cibles identifiées, il faut pouvoir observer les effets d'éventuels traitements non seulement sur les atteintes cellulaires et moléculaires, mais aussi sur les déficits cognitifs in vivo. C'est pour cela que différents modèles animaux de la maladie d'Alzheimer ont été créés (Laurijssens et al., 2013). Dans cette partie, nous nous intéresserons particulièrement aux modèles murins, à leur construction génétique et aux effets cellulaires et cognitifs (en particulier mnésiques) observés dans ces modèles.

a. Modèles basés sur l'hypothèse amyloïde

La plupart des modèles de souris utilisés dans les recherches sur la maladie d'Alzheimer sont des modèles de la forme familiale. Ces souris sont génétiquement modifiées afin de faire exprimer les gènes humains responsables de la forme familiale de la maladie d'Alzheimer (*APP*, *PSEN1* et *PSEN2*) en insérant ces gènes couplés à un promoteur murin dans leur génome. Ces modèles vont ainsi exprimer une ou plusieurs mutations des gènes humains. Généralement, ces modèles expriment au moins une des mutations du gène *APP* (ces modèles seront nommés modèles *APP*), mais il existe aussi des modèles qui expriment à la fois une ou plusieurs mutations du gène *APP* et une ou plusieurs mutations du gène *PSEN1* (modèles *APPPS1*) ou du gène *PSEN2* (modèles *APPPS2*). Ces modèles ont très souvent des troubles cognitifs qui peuvent se déclencher très tôt dans leur développement (à partir de 2 mois). Webster et al ont publié une revue en 2014 dans laquelle ils comparent 10 modèles de souris de la maladie d'Alzheimer allant du « simple » modèle *PDAPP* (PD pour Platelet-Derived promoter) qui n'exprime qu'une mutation du gène *APP* (Games et al., 1995) au modèle *5XFAD* (pour 5 mutations responsables de la forme familiale) qui lui exprime à la fois 3 mutations sur le gène *APP* et 2 mutations sur le gène *PSEN1* (Oakley et al., 2006). Tous ces modèles présentent des troubles cognitifs dans au moins un des tests répertoriés dans la revue de Webster et al, et notamment dans le test de la piscine de Morris, connu pour évaluer la mémoire spatiale dépendante de l'hippocampe (Webster et al., 2014).

Par ailleurs, ces souris présentent aussi des troubles histologiques avec entre autres l'apparition de plaques amyloïdes. Par exemple, Blanchard et al ont montré l'apparition de plaques amyloïdes chez leur modèle de souris APPPS1 dès l'âge de 2,5 mois (Blanchard et al., 2003). Une neurodégénérescence, ainsi qu'une perte synaptique sont aussi observé chez ces modèles (Games et al., 1995; Oakley et al., 2006).

Ces modèles amyloïdes présentent donc une partie des symptômes de la maladie d'Alzheimer (troubles cognitifs et plaques amyloïdes), cependant leur validation comme modèle de la maladie reste discutée. En effet, plusieurs paramètres sont à prendre en compte pour différencier ces modèles et la maladie d'Alzheimer humaine. D'une part, bien qu'il n'y ait pas de différences symptomatiques majeures entre les formes sporadiques et familiales de la maladie, ces modèles sont basés sur la forme familiale alors que celle-ci représente moins d'1% des cas chez l'homme. D'autre part, les troubles cognitifs et histologiques de ces modèles peuvent apparaître dès leur plus jeune âge (1 à 2 mois) alors que chez l'homme ces troubles apparaissent généralement à un âge plus avancé, notamment en ce qui concerne les troubles cognitifs. Enfin, ces modèles ne développent pas d'enchevêtrements neurofibrillaires, à l'inverse de l'homme.

b. Modèles basés sur la tauopathie

Les modèles basés sur la tauopathie sont souvent générés grâce à des mutations du gène *Tau* humain placé sous promoteur murin (Thy1). Chez l'homme, ces mutations ont été identifiées dans des cas de tauopathies pures telles que la démence frontotemporale et non dans la maladie d'Alzheimer (Hutton et al., 1998).

La première mutation que l'on peut citer est la mutation P301L. Les souris porteuses de cette mutation développent des enchevêtrements neurofibrillaires à l'âge de 9 mois (Terwel et al., 2005). Elles présentent des déficits cognitifs, et notamment des déficits mnésiques dans une tâche de reconnaissance d'objet à partir de 9 mois (Maurin et al., 2014).

Un autre modèle de souris porteur de deux mutations (P301S et G272V) a montré une apparition plus précoce de la tauopathie, entre 3 et 6 mois (Schindowski et al., 2006). Par ailleurs, les auteurs ont aussi montré que ces souris présentent des troubles cognitifs comme un retard d'apprentissage et un déficit mnésique en piscine de Morris à 10 mois. Ces modèles de tauopathie ont, comme les modèles amyloïdes, leurs limites dans l'étude de la maladie d'Alzheimer. En effet, ils ne présentent pas de plaques séniles ce qui est en opposition totale avec l'hypothèse amyloïde de la maladie d'Alzheimer.

Par ailleurs, Götz et al ont montré qu'en injectant de l'Aβ42 chez un modèle de souris Tau P301L, l'accumulation d'enchevêtrement neurofibrillaires est multiplié par 5 et l'apparition de ceux-ci se fait dès 6 mois (Götz et al., 2001) ce qui tendrait à montrer une interaction directe entre Aβ42 et tauopathie qui n'est donc pas modélisé dans les modèles décrits précédemment.

Ainsi, qu'il soit basé sur la cascade amyloïde ou sur la tauopathie, il est important de comprendre que ces modèles ne miment pas la maladie d'Alzheimer dans son ensemble, mais qu'ils permettent de mieux appréhender les mécanismes impliqués dans chacun des deux types d'atteintes moléculaires (Dodart et al., 2002; Gzil et al., 2008).

c. Modèle de facteur de risque de la maladie

Le dernier modèle de souris qui nous intéresse dans cette partie est un modèle de la forme sporadique de la maladie d'Alzheimer. C'est un modèle de souris chez qui l'on fait exprimer le gène *APOE* humain en lieu et place de l'ApoE endogène (ApoE3 : Sullivan et al., 1997 ; ApoE4 : Knouff et al., 1999). Ces souris sont dites « humanisées » car la protéine ApoE endogène est remplacée par la protéine humaine ce qui n'est pas le cas dans les modèles décrits précédemment chez qui les protéines humaines sont surexprimées mais la protéine endogène est toujours présente.

Des études chez ces souris « humanisées » ont montrés des similitudes avec la maladie d'Alzheimer chez l'homme. En effet, dès l'âge de 4 mois, ces souris présentent une accumulation d'Aβ42 et de protéine tau hyper phosphorylée plus important que des souris ApoE3 dans la partie CA3 de l'hippocampe ainsi qu'une réduction du taux de transporteur synaptique VGlut1 (Liraz et al., 2013). Cependant, alors que chez l'homme l'Aβ42 s'accumule en dehors des neurones pour former les plaques séniles, cette étude ne montre pas de plaques séniles mais simplement une plus forte présence d'Aβ42 dans les corps cellulaires.

Ces souris présentent des déficits cognitifs dont des déficits de mémoire dans différents tests tels que le Barnes maze et la reconnaissance d'objet à environ 12 mois (Chouinard-Watkins et al., 2017), mais aussi dès 3 mois pour le Barnes maze (Rodriguez et al., 2013). En piscine de Morris, des résultats contradictoires ont cependant été trouvés. Reverte et al (2012) ont montré un déficit d'apprentissage des souris ApoE4 de 4 mois en comparaison à des souris ApoE2 et ApoE3 du même âge. 72 heures après l'apprentissage, les auteurs ont aussi réalisé un probe test qui a mis en évidence un déficit de mémoire des ApoE4 mais uniquement chez les femelles (Reverte et al., 2012). A l'inverse, Rodriguez et al (2013) ont montré en parallèle du déficit de

mémoire et d'apprentissage à 4 mois dans le Barnes maze pour les souris ApoE4, un déficit de mémoire en piscine de Morris à 72h mais pas de déficit d'apprentissage (Rodriguez et al., 2013). Cependant, dans cette dernière étude, aucune distinction entre mâles et femelles n'a été effectuée.

La différence de performance entre mâles et femelles ApoE4 dans une tâche de mémoire spatiale a aussi été mise en évidence par Grootendorst et al (2005). Les auteurs ont montré que dans une tâche de reconnaissance spatiale sur des souris de 4 à 6 mois, les femelles ApoE4 ne reconnaissaient pas les 2 objets sur cinq ayant été déplacés alors que les mâles y parvenaient. Dans cette même étude, un test en piscine de Morris a aussi été effectué. Dans ce test, les souris ApoE4 ne présentent pas de déficit d'apprentissage, quel que soit le genre. En revanche, les femelles ApoE3 ne montrent pas d'amélioration de performance pendant la phase d'apprentissage. Malgré cela, les souris ApoE3 démontrent une préférence pour le cadran cible lors du probe test réalisé 24h après la fin de l'apprentissage. A l'inverse, les souris ApoE4 n'ont pas de préférence pour ce cadran cible et cela pour les deux genres (Grootendorst et al., 2005), ce qui est en accord avec les résultats de l'étude de Rodriguez et al évoqués précédemment.

II. Evaluation des fonctions mnésiques et exécutives dans le vieillissement normal et pathologique

L'état des fonctions cognitives évolue avec l'âge. Des problèmes de mémoire mais aussi de fonctions exécutives peuvent apparaître dans le vieillissement normal. Cependant, ces troubles sont aussi caractéristiques de vieillissement pathologique dans lequel les fonctions cognitives sont plus gravement touchées.

Il est donc important de pouvoir évaluer ces fonctions cognitives afin de pouvoir différencier les déficits dus au vieillissement normal des déficits pathologiques.

Dans ce chapitre, nous étudierons les méthodes d'évaluation de ces fonctions chez l'homme puis chez le modèle murin afin de voir si des similarités existent dans l'évaluation chez ces deux espèces.

1. Evaluation chez l'homme

Avant de détailler les tests existants chez l'homme pour évaluer la mémoire et les fonctions exécutives, nous allons nous intéresser aux tests cliniquement utilisés pour le dépistage de la maladie d'Alzheimer.

a. Les tests utilisés pour le dépistage de la MA

Les tests de dépistage de la maladie d'Alzheimer se sont longtemps concentrés sur l'évaluation cognitive des sujets et notamment sur leurs capacités mnésiques.

Les deux tests de dépistage les plus utilisés sont le Mini Mental State Examination (MMSE) et l'Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive subscale (ADAS-cog).

Le MMSE a été créé par Folstein et al en 1975. Ce test a pour but de proposer une évaluation rapide (10 minutes) de l'état cognitif des individus (Folstein et al., 1975). Il permet d'évaluer différentes fonctions telles que l'orientation dans le temps et l'espace, l'apprentissage et rappel de mot, l'attention et les capacités de calcul et enfin le langage et les praxies. Cependant, ce test reste uniquement un test de dépistage et de quantification de troubles cognitifs et ne se suffit pas à lui seul pour diagnostiquer une démence et encore moins pour spécifier un type de démence particulier. Toutefois, au vu de l'importance des items explorant la mémoire dans sa structure, il sera plus sensible pour dépister les démences à troubles de mémoires prédominants (type Alzheimer) que les démences à troubles mnésiques restreints (type dégénérescence frontale) (Derouesné et al., 1999).

L'ADAS-cog a été proposé en 1984 par Rosen et al et explore différents domaines du fonctionnement cognitif à l'aide de 11 épreuves (Rosen et al., 1984). Aujourd'hui, de par son temps de passation plus grand (30 à 45 minutes), il est moins utilisé comme test de dépistage. Cependant il reste un outil très apprécié pour évaluer l'évolution des performances cognitives des sujets dans les cas d'études thérapeutique (Vellas et al., 2008).

D'autres tests de dépistage de démence ont été créés par la suite afin de réduire encore le temps de passation du test. En effet, plus les tests sont courts, moins ils posséderont de biais dû à une baisse de concentration ou d'attention des sujets, ce qui est important dans le cas de sujets âgés ou souffrant de démence. C'est par exemple le cas du Codex (cognitive disorders examination) ou du test des cinq mots (dont nous décrirons le principe par la suite). Le Codex se compose de deux tests : un test d'apprentissage-rappel de mot et un test de l'horloge (Belmin et al., 2007). Une fois encore, ces tests ne servent qu'au dépistage de démences et non à leur diagnostic. Par exemple, le codex possède une sensibilité et une spécificité de 81% pour le dépistage de démence (Larner, 2013) alors que le test des 5 mots a lui une sensibilité de 91% et une spécificité de 87% dans l'identification de patients Alzheimer (B. Dubois et al., 2002).

Ces trois tests ont l'avantage de posséder des temps de passations courts (3 à 10 minutes suivant le test), cependant leur sensibilité et leur spécificité ne sont pas optimales concernant le dépistage de la maladie d'Alzheimer. Ceci pourrait s'expliquer par le fait que ces tests se concentrent principalement sur l'évaluation de la fonction mnésique. Or, comme vu précédemment, la mémoire n'est pas la seule fonction cognitive atteinte dans la maladie d'Alzheimer.

Il existe des batteries de tests plus complètes qui pourraient ainsi permettre d'évaluer les fonctions mnésiques et les fonctions exécutives. C'est par exemple le cas du Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB). Cette batterie de tests mise au point par les professeurs Robins et Sahakian à la fin des années 80 se compose de 25 tests qui vont permettre d'évaluer un large champ de fonctions cognitives, allant de la mémoire aux fonctions exécutives. Le CANTAB présente l'avantage d'être entièrement automatisé ce qui réduit le risque de biais dû à l'interaction expérimentateur-sujet. Afin de répondre aux différents tests, le sujet interagit avec un écran et les réponses passent par le toucher et non par la parole. Cependant, au vu de la durée de chacun des tests, la batterie est rarement utilisée en entier et les études réalisées vont cibler les fonctions d'intérêt pour leur cadre (Owen et al., 1990; Owen et al., 1991; Sahakian et al., 1988).

b. Evaluation spécifique de la mémoire

i. Les mémoires

Les observations neuropsychologiques de sujets jeunes ou âgés ont permis au fil du temps d'accepter l'idée qu'il existe différents systèmes de mémoire distincts. En effet, il a été constaté qu'un seul type de mémoire pouvait être affecté chez différents sujets. Le cas du patient HM a notamment permis de mettre cela en évidence. Différents auteurs ont proposé des modèles théoriques afin d'expliquer le fonctionnement de la mémoire (Atkinson et Shiffrin, 1971; Eustache et Desgranges, 2008; Squire et al., 1993; Squire, 2004).

De même, plusieurs auteurs ont établi des classements de la mémoire. Le point commun de ces différents classements est la dichotomie entre mémoire déclarative et mémoire non déclarative. D'après le modèle de Milner et al (1998), la mémoire peut se dissocier en plusieurs sous-catégories. La première dissociation à faire est celle entre la mémoire à court terme et la mémoire à long terme.

La mémoire à long terme se dissocie à nouveau en deux catégories : d'un côté la mémoire non déclarative (ou implicite) qui est la mémoire des choses non accessible à la conscience, de l'autre la mémoire déclarative (ou explicite) qui est la mémoire des informations que l'on peut rappeler consciemment par des mots ou une image mentale (Figure 4).

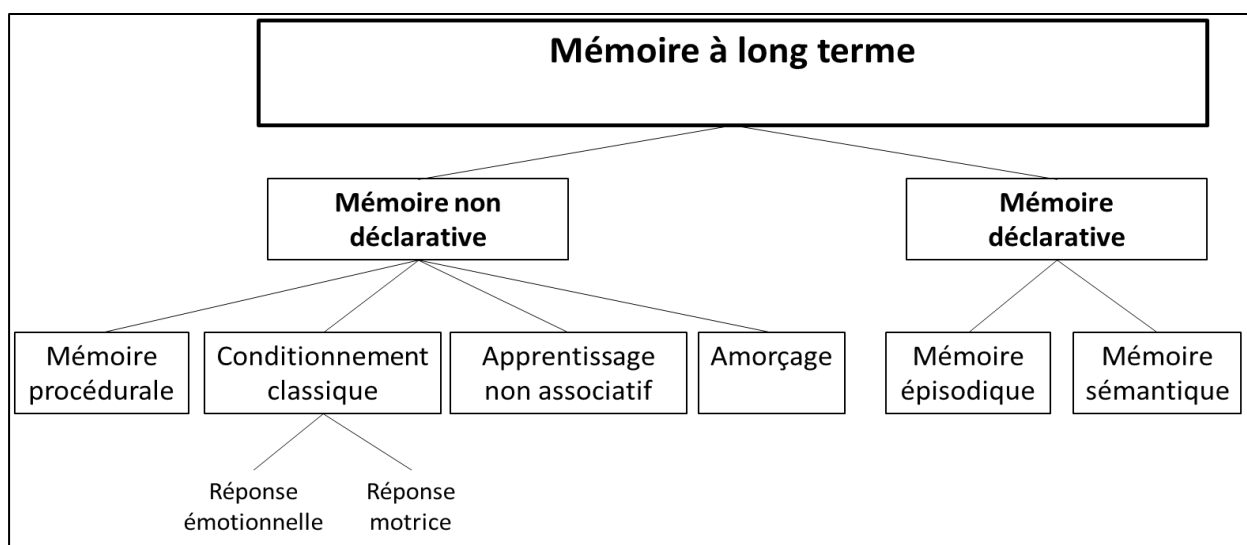


Figure 4 : Les différentes mémoires à long terme. Adapté de Milner et al. (1998)

Mémoire implicite (ou non déclarative)

Dans la mémoire implicite, on distingue à nouveau quatre catégories de mémoire. Premièrement, la mémoire procédurale qui est une mémoire automatique regroupant les savoir-faire et les capacités motrices (faire du vélo par exemple) (Cohen et Squire, 1980).

Deuxièmement, le conditionnement classique, qui est l'association d'une réponse automatique à un stimulus et qui a été très bien montré par Pavlov dans sa célèbre expérience avec des chiens.

Troisièmement, l'apprentissage non associatif qui est caractérisé par un changement de l'intensité de la réponse à un stimulus répété. Si l'intensité de la réponse diminue, on parlera d'habituation. Par exemple, si nous sommes concentrés sur une tâche et qu'une personne vient vous mettre la main sur l'épaule pour nous parler, la première fois que cela se produit nous aurons tendance à sursauter. Si cela se reproduit plusieurs fois, la réponse réflexe du sursaut ne se fera plus. A l'inverse, si l'intensité de la réponse augmente, on parlera de sensibilisation.

Enfin, la dernière sous-catégorie de la mémoire implicite est l'amorçage. Ce mécanisme permet d'anticiper plus vite une réponse à un stimulus de façon non consciente grâce à l'expérience déjà vécue (Squire, 2004 pour revue).

Mémoire explicite (ou déclarative)

La mémoire explicite se dissocie en deux catégories: la mémoire sémantique et la mémoire épisodique (Tulving, 1972). La mémoire sémantique est la mémoire des connaissances générales, qui se caractérise par le fait de pouvoir être partagé par une communauté. Par exemple, le fait de savoir que la capitale de la France est Paris. La mémoire épisodique est considérée comme une mémoire autobiographique qui nous permet de nous souvenir des événements marquants de notre vie et qui sont liés à un contexte et une réponse émotionnelle particulière. C'est une mémoire qui permet de voyager dans le temps afin de revivre de manière consciente les expériences passées incluant donc le rappel de l'événement en question mais aussi le lieu et la date où celui-ci s'est produit (Tulving, 2001). Dans sa définition initiale, Tulving (1972) propose que la mémoire épisodique encode et stocke les informations liées à des événements situés dans le temps, ainsi que les relations temporo-spatiales entre ces événements (Tulving, 1972). Pour simplifier cette pensée, la mémoire épisodique peut être considérée comme la mémoire du « Quoi – Où – Quand ».

Formation d'un souvenir dans la mémoire déclarative

Afin de mieux comprendre comment la mémoire déclarative peut être évaluée, nous allons voir comment se forme un souvenir. Il existe trois grandes phases dans la formation d'un souvenir. La première est la phase dite d'acquisition qui se réalise grâce au processus d'encodage d'une nouvelle information. Celui-ci peut s'effectuer grâce à différentes stratégies. Par exemple il est possible d'utiliser une stratégie sémantique et d'associer la nouvelle information avec sa catégorie (Tigre – Animal) ou une stratégie d'encodage par imagerie mentale. Si l'information est correctement encodée, elle restera en stockage pour une période plus ou moins longue en fonction de l'importance de cette information. Ce stockage de l'information est réalisé par le processus de consolidation. Enfin, la troisième phase dans la mémorisation est la phase de rappel. Cette phase met en jeu le processus de récupération de l'information qui a été stockée et permet d'y avoir accès en un très court instant. A chacune de ces phases, un autre processus peut se dérouler, l'oubli qui nous fera perdre l'information.

Dans le cadre de mon travail, c'est la mémoire épisodique qui va principalement m'intéresser. Elle est la mémoire principalement touchée au début dans la maladie d'Alzheimer et elle met en jeu des structures cérébrales similaire à celles impliquées dans la navigation comme nous le verrons dans la troisième partie.

ii. Les tests d'évaluation clinique de la mémoire chez l'homme

Evaluation de la mémoire implicite

Concernant les tests de mémoire implicite, il est possible de tester la mémoire procédurale par un test de dessin en miroir par exemple. Dans ce type de test, le sujet doit reproduire une figure en regardant sa feuille et ses mains dans un miroir. Une des plus célèbres utilisations de ce test est celle de Brenda Milner dans l'étude de son patient HM qui a montré une capacité d'amélioration dans le test malgré son hippocampectomie bilatérale (Milner, 1962).

Evaluation de la mémoire déclarative

Afin d'évaluer la mémoire déclarative, il existe des tests dédiés spécifiquement à l'évaluation de la mémoire sémantique d'une part et la mémoire épisodique d'autre part.

Les tests de mémoire sémantique se basent notamment sur des capacités de dénomination et de désignation d'images ainsi que sur des tests d'appariement sémantiques. C'est par exemple le cas dans les batteries de tests de la BECS-GRECO (Batterie d'Evaluation des Connaissances Sémantique du GRECO) (Merck et al., 2011), ou de la BETL (Batterie d'Evaluation des Troubles Lexicaux) (Tran et Godefroy, 2011). Dans ces tests, il est demandé aux participants de réaliser différentes tâches, allant de la dénomination d'images à des tâches d'appariement sémantique, c'est-à-dire reconnaître deux objets appartenant à la même catégorie.

L'évaluation de la mémoire épisodique est plus complexe de par sa définition même. Dans la maladie d'Alzheimer, c'est la perte de mémoire autobiographique qui est l'indicateur le plus pertinent pour la famille et les proches. Il existe ainsi des tests purement autobiographiques sous formes de questionnaires notamment. On peut notamment citer l'Autobiographical Memory Interview (AMI) créée par Kopelman et al en 1989 (Kopelman et al., 1989) ou le TEMPau créé en 2000 par Piolino et al (Piolino et al., 2000). Dans le TEMPau, le sujet est interrogé sur 5 périodes de sa vie et doit rappeler quatre événements personnels vécus pendant chacune des quatre premières périodes (une rencontre, un événement scolaire ou professionnel, un voyage et un événement familial) et il est interrogé aussi sur une cinquième période qui couvre la dernière année vécue (dernier été, Noël, dernier mois, dernière semaine, dernier week-end, la veille et le jour même). Ce type de test a l'avantage d'être réellement autobiographique mais il possède aussi quelques inconvénients. En effet, la vérification des informations fournies par le sujet est compliquée. Elle nécessite soit d'avoir accès à des proches qui puissent confirmer les propos, soit de réinterroger le sujet plus tard afin de noter de possibles confabulations.

D'autres types de tests construits sur l'encodage-récupération de mots ont donc été proposés pour tester la mémoire épisodique (Eustache et al., 2015).

Par exemple, Grober et Buschke ont créé un test permettant d'évaluer ces deux processus (Grober et al., 1987). Ce test se déroule en plusieurs phases. 16 images (dont le nom est écrit) de 16 catégories sémantiques différentes sont présentées au sujet par groupe de 4. La première phase permet d'évaluer l'encodage (en stratégie sémantique) en demandant au sujet à laquelle des 4 images fait référence la catégorie sémantique donnée par l'expérimentateur. Une fois les 4 images vérifiées, celles-ci sont cachées et un test de rappel indicé immédiat est réalisé. L'expérimentateur donne la catégorie sémantique et le sujet doit rappeler le mot correspondant. Si le sujet répond correctement, les 4 mots suivants sont présentés et la même procédure est suivie. Sinon, on représente les 4 mots au sujet puis l'on teste à nouveau le rappel immédiat. Après cette première phase de test d'encodage, le rappel est testé. Cette seconde phase se

déroule en trois essais précédés à chaque fois d'une tâche interférente de 20 secondes. A chaque essai, le sujet a 2 minutes pour se rappeler librement (sans indice) le maximum de mots. Ce rappel libre est suivi d'un rappel indicé si des mots sont manquants. Enfin, après le troisième test de rappel effectué, un test de reconnaissance est réalisé. Pour cela, 16 mots sont présentés au sujet un à un, le sujet devant dire si ce mot était dans la liste apprise ou non.

Ce test a ensuite été adapté par différents groupes. Par exemple, Van der Linden et ses collaborateurs ont adapté ce test en français et en n'utilisant plus que des mots et non des images. Par ailleurs, ils ont aussi ajouté une phase de rappel différé 20 minutes après le test de reconnaissance (Van der Linden et al., 2004).

Dans le même objectif, Dubois et ses collaborateurs ont créé le test des 5 mots en 2002 afin d'obtenir un test d'encodage-rappel plus rapide à utiliser. Dans ce test, une liste de 5 mots est présentée au sujet en même temps et la procédure est ensuite similaire au test de Grober et Buschke avec une phase de vérification d'encodage grâce à l'annonce des catégories sémantiques, une phase de rappel libre, puis indicée si nécessaire dès que les mots sont cachés et enfin une phase de rappel différé après une tâche interférente (B. Dubois et al., 2002).

Cependant, l'aspect épisodique de ce type de test est très discutable. En effet, bien qu'ils s'agissent de tests qui permettent la création de nouveaux souvenirs, l'aspect autobiographique et le contexte spatio-temporel sont loin d'être évident alors que ce sont des caractéristiques de la mémoire épisodique. De plus, ces tests sont dépendants du langage et donc de la culture des participants (Noel, et al., 2014).

Néanmoins, si l'on considère que les tests d'encodage/rappel de mots sont adaptés pour évaluer certains aspects de la mémoire épisodique, il est à noter qu'ils n'évaluent pas le même type de mémoire épisodique que les questionnaires autobiographiques. En effet, les premiers font plutôt appel à la mémoire épisodique de souvenirs nouvellement formés alors que les seconds font appel à la mémoire épisodique des anciens souvenirs. C'est une différence importante notamment dans le cas de la maladie d'Alzheimer où la mémoire des souvenirs récents est touchée en première. Un tel argument peut justifier l'utilisation de test d'encodage/rappel de mots dans le dépistage de la maladie d'Alzheimer.

c. Evaluation spécifique des fonctions exécutives

i. Définitions des fonctions exécutives

Les fonctions exécutives peuvent se définir comme un ensemble de fonctions cognitives permettant de planifier et de réaliser un comportement adapté en réponse à une situation particulière (Duke et Kaszniak, 2000). Parmi ces fonctions, on retrouve la mémoire de travail, la planification, l'inhibition, l'attention divisée ou encore la flexibilité cognitive.

Mémoire de travail

Elle se définit comme une mémoire à très court terme permettant de retenir une information simplement pendant le temps d'utilité de celle-ci. Elle est très liée à la mise à jour de la mémoire à court terme, ce qui consiste à remplacer une ancienne information dans la mémoire à court terme par une nouvelle. Les deux termes (mémoire de travail et mise à jour) sont d'ailleurs utilisés dans la description des fonctions exécutives (Miyake et al., 2000).

Planification

Il s'agit de la capacité à organiser une série d'actions en une séquence optimale visant à atteindre un but en étudiant les différentes alternatives possibles (Duke et Kaszniak, 2000).

Inhibition

Elle se caractérise par la capacité à s'empêcher de produire une réponse automatique, à arrêter la production d'une réponse en cours et écarter les stimulations non pertinentes pour l'activité en cours (Miyake et al., 2000).

Attention divisée

C'est la capacité à être attentif à deux activités en même temps, ce qui permet de réaliser les deux simultanément.

Flexibilité cognitive

Elle est la capacité à passer d'un comportement à l'autre, d'une stratégie à une autre en réponse aux exigences de l'environnement (Monsell, 2003).

ii. Evaluations des fonctions exécutives chez l'homme.

Mémoire de travail-Mise à jour

Elle est généralement évaluée à l'aide de test de mise à jour. C'est le cas des N-back tests, qui ont été introduit par Kirchner en 1958. Dans ces tests, une série de stimuli (des lettres, des chiffres, des images...) est présentée au sujet. Celui-ci doit alors annoncer à chaque nouveau stimulus s'il est identique au stimulus présenté deux (pour les 2-back) ou trois (pour les 3-back) positions plus tôt (Kirchner, 1958).

Par exemple dans la séquence L-S-F-S, lorsque l'on arrive au deuxième S, celui-ci correspond au même stimulus que deux positions avant mais pas à celui de la troisième position précédente. Dans le cas d'un 2-back, le sujet devra indiquer qu'il y a correspondance des stimuli alors que dans un 3-back il devra indiquer que non.

Planification

La planification peut être évaluée soit à l'aide de labyrinthe (nous y reviendrons dans le troisième chapitre), soit à l'aide du test de la tour de Londres (inspiré du jeu des tours de Hanoi). Le test de la tour de Londres a été inventé par Shallice en 1982. Dans sa version originale, ce test se compose de 3 piquets de tailles différentes ainsi que de trois boules de couleurs différentes (Figure 5A). Le premier piquet peut accueillir 3 boules, le second 2 et le dernier une seule. Le test se déroule de la façon suivante : on présente au sujet une configuration de départ, par exemple les trois boules bleue, verte et rouge de bas en haut sur le premier piquet et on lui demande d'atteindre une configuration finale, par exemple la boule rouge sur le premier piquet, la verte sur le second et la bleue sur le troisième. Pour cela, le sujet doit respecter des consignes précises, à savoir qu'il doit réaliser la tâche le plus rapidement et avec le moins de mouvements possibles mais qu'il n'a le droit de déplacer qu'une boule à la fois, qu'il doit respecter le nombre maximum de boules par piquet et qu'il n'a pas le droit de poser de boule ailleurs que sur un piquet. Le sujet est alors chronométré et son nombre d'erreur est comptabilisé (Shallice, 1982).

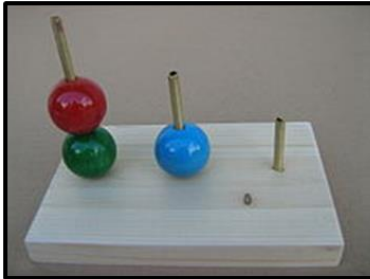
Inhibition

Cette fonction est évaluée à l'aide de tests mettant en jeu un effet Stroop, défini par J.R Stroop en 1935. Cet effet se définit par l'interférence que produit une information non pertinente dans la réalisation d'une tâche cognitive. Le test le plus commun pour mesurer ceci est le Color-Stroop test (Stroop, 1935). Ce test consiste à demander au sujet d'énoncer la couleur dans laquelle un nom de couleur est écrit, sans lire ce mot. Certains mots sont congrus (bleu écrit en bleu) et d'autres sont incongrus (bleu écrit en rouge) (Figure 5B). Le temps d'identification de la couleur et le nombre d'erreur sont comptabilisés. Ceux-ci sont plus élevés avec les mots incongrus.

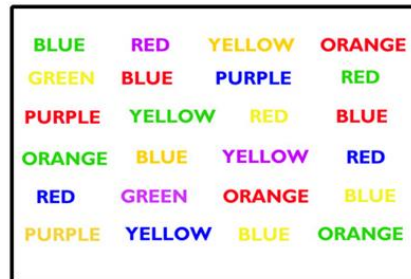
Flexibilité

Les tests de flexibilité évaluent la capacité des sujets à passer d'une tâche simple à une autre ou d'une stratégie à une autre. Il existe par exemple le Plus-Minus test dans lequel on demande d'abord au sujet d'additionner des nombres présentés pendant un certain temps, puis on lui demande ensuite de soustraire les nombres présentés. Un autre test classique pour évaluer la flexibilité est le test des tracés (Trail Making Test part B). Dans ce test, une feuille présentant des points soit numérotés soit alphabétisés est remise au sujet. On indique à celui-ci qu'il doit relier les points numérotés dans l'ordre. Une fois que le sujet a suffisamment avancé, on lui fait changer de tâche en lui demandant de relier les points dans l'ordre alphabétique (Figure 5C). Enfin, un troisième test un peu plus complexe peut être utilisé pour l'évaluation de la flexibilité, le Wisconsin Card Sorting Test (Grant et Berg, 1948). Dans ce test, le sujet reçoit un tas de carte. Ces cartes présentent des formes (rond, carré, étoile, croix) qui varient en nombre (1 à 4) et en couleur (bleu, rouge vert et jaune par exemple) (Figure 5D). Une même carte ne peut contenir qu'un type de forme et qu'une seule couleur. Au début du test, 4 cartes sont présentées au sujet, chacune des cartes différant par la forme, le nombre et la couleur du symbole. Le sujet doit alors tirer ces cartes une à une et les classer selon un critère (couleur, forme, nombre) choisi par l'expérimentateur que le sujet doit deviner d'après la réponse que lui donne l'expérimentateur (classement correct ou incorrect). On laisse le sujet classer les cartes selon le premier critère puis après un nombre d'associations correctes, la règle de classement change sans que le sujet n'en soit informé explicitement, et le sujet doit trouver cette nouvelle règle. Cela permet d'évaluer la persistance du sujet dans ses erreurs.

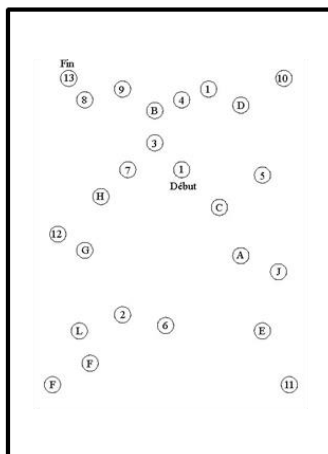
A. Tour de Londres



B. Stroop Color Task



C. Test des tracés



D. Wisconsin Card Sorting Test

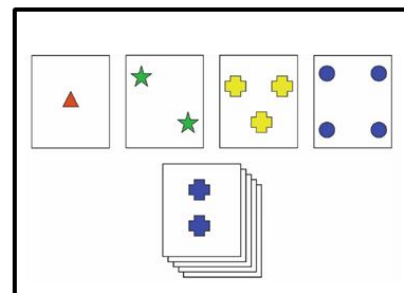


Figure 5: Illustration des tests de fonctions exécutives chez l'homme.

2. Evaluation chez la souris

a. *Comment évaluer la cognition chez la souris.*

Etudier les fonctions cognitives chez la souris pose un problème fondamental par rapport aux études chez l'homme. En effet, une grande partie des tests chez l'homme reposent sur une interaction verbale avec l'expérimentateur, que ce soit pour répondre aux questions ou pour recevoir les consignes du test. Ceci est évidemment impossible avec le modèle murin, tout comme les tests nécessitant une opération manuelle de type papier/crayon par exemple. Ainsi, le développement de tests cognitifs chez la souris s'est focalisé sur la réponse comportementale à une tâche présentée à la souris. Cette approche pose deux problèmes concrets : obtenir une réponse comportementale de l'animal ainsi que la validation de la fonction cognitive ciblée par cette réponse comportementale.

Pour le premier point, le choix de l'animal modèle est important : l'un des principaux comportements de la souris est l'exploration de l'environnement. En effet, la souris est un animal curieux. De nombreux tests utilisent donc cette caractéristique pour étudier la cognition chez la souris. Afin de pousser la souris à avoir une réponse comportementale, il est aussi possible d'augmenter la motivation de celle-ci en lui offrant une récompense. S'il est difficile de réaliser des récompenses par stimulation intracrânienne à grande échelle (dans le cas d'étude de réponse à un médicament par exemple), il existe des moyens plus simples de motiver la souris. Par exemple, il est possible de faire de la privation de nourriture ou d'eau afin de motiver la souris à en chercher au cours des tests. Une autre façon de stimuler une réponse comportementale est de placer la souris dans une situation inconfortable afin que celle-ci cherche à s'en échapper (cas des tests aquatiques).

La seconde difficulté de la mise en place de nouveaux tests est la validation des fonctions cognitives que l'expérimentateur pense évaluer. Pour tenter de s'affranchir de cette difficulté, l'utilisation de tests translationnels peut s'avérer avantageuse. En effet, s'il n'existe pas chez la souris de tests neuropsychologiques permettant de corréler une réponse comportementale à différentes fonctions cognitives, il existe des tâches similaires à celles utilisées chez l'Homme, et mettant en jeu les mêmes bases cérébrales. Ainsi, on peut faire l'hypothèse qu'un test similaire chez l'Homme et la souris évalue les mêmes fonctions cognitives dans les deux espèces.

b. Etude de la mémoire

i. Mémoire non déclarative.

Afin de tester la mémoire non déclarative chez la souris, il est nécessaire de créer un comportement automatique de celle-ci. C'est le cas des tests fonctionnant sur le processus stimulus-réponse.

Plusieurs tests présentent cette caractéristique. Par exemple, le test du labyrinthe radial à 8 bras peut être utilisé dans cette optique. Dans ce test, la souris est placée au centre du labyrinthe et doit entrer dans les bras contenant de la nourriture. Dans le cas de l'étude de la mémoire procédurale, il est possible d'induire une réponse automatique de la souris en mettant un stimulus visuel à l'entrée des bras contenant de la nourriture.

ii. Mémoire déclarative.

La mémoire déclarative est une mémoire qui permet l'encodage de souvenirs mettant en relation plusieurs stimuli (contexte, items...). Elle est donc aussi testable chez la souris mais il est difficile de faire la distinction entre mémoire sémantique et mémoire épisodique. On parle d'ailleurs de mémoire « episodic-like » ou de type épisodique chez la souris plus que de mémoire épisodique à proprement parler.

De nombreux paradigmes existent afin de tester cette mémoire. Si l'on reprend le cas du labyrinthe radial à huit bras (Figure 6B), il est aussi possible d'étudier la mémoire déclarative. Pour cela, au lieu de créer une réponse automatique, on force la souris à utiliser les indices visuels disposés autour du labyrinthe pour choisir ses bras. Cela fait donc appel à la mémoire spatiale (Olton et Samuelson, 1976).

D'autres types de test sont utilisés dans le cas d'évaluation de la mémoire déclarative. Il s'agit des tests de reconnaissance d'un nouveau stimulus. Ce stimulus peut être un nouvel objet (test de reconnaissance d'objet) ou une nouvelle odeur (test de discrimination d'odeur) par exemple. Dans le cas de la reconnaissance d'objet, le test se déroule en deux phases. Dans un premier temps, on présente à la souris deux objets identiques. De par son comportement spontané, la souris va explorer les deux objets de la même façon (quantifié par le temps de contact avec l'objet). Dans une deuxième phase, un des deux objets est remplacé par un nouvel objet (Figure 6A). Une souris ne souffrant pas de troubles de mémoire va naturellement passer plus de temps à explorer le nouvel objet que l'ancien de par sa curiosité naturelle (Ennaceur et Delacour,

1988). Cependant, suivant les protocoles utilisés, le test de reconnaissance d'objet peut évaluer d'autres fonctions que cette mémoire déclarative (Aggleton & Brown, 2006; Ennaceur, 2010)

Un autre test classiquement utilisé pour tester la mémoire est la piscine de Morris (Morris, 1984). Dans ce test, la souris est placée dans une piscine contenant une plateforme située toujours au même endroit et rendue invisible par opacification de l'eau. Les points de départ de la souris sont variables. De fait, celle-ci doit apprendre à retrouver la plateforme en se formant une carte spatiale à l'aide des indices disposés autour de la piscine (Figure 6D).

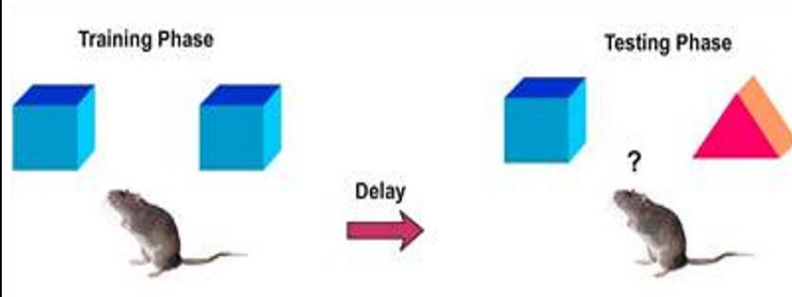
Ce test utilise l'aversion de la souris pour l'eau. Un test similaire (construction nécessaire d'une carte spatiale) existe à sec, le Barnes-maze (Barnes, 1979). Dans ce test, l'animal est placé sur une plateforme circulaire ouverte, exposée à une forte lumière, et percée de trous identiques à proximité du bord tout le long de sa circonférence (Figure 6C). Un seul de ces trous donne sur une petite chambre située sous le plateau et dans laquelle l'animal peut trouver refuge.

Tous ces tests permettent d'évaluer la mémoire déclarative. Cependant, ils semblent évaluer la mémoire sémantique plutôt que la mémoire épisodique. En effet, la mémoire épisodique est difficile à évaluer chez l'animal, de par le fait que les tests doivent présenter à la fois une composante spatiale et une composante temporelle (Morris, 2001).

Différents chercheurs ont tenté de mettre en place des tests permettant une telle évaluation chez la souris. C'est par exemple le cas d'Eacott et al avec le test « d'objet recollection » (Eacott et al., 2005). Dans ce test, l'animal doit associer le souvenir d'un objet au contexte dans lequel il l'a rencontré.

Pour évaluer plus spécifiquement cette mémoire de type épisodique, Rondi-Reig a aussi développé un paradigme pour que nous détaillerons dans la quatrième partie, le Starmaze (Rondi-Reig et al., 2005).

A. Reconnaissance d'objets



B. Labyrinthe radial à 8 bras



C. Barnes maze



D. Piscine de Morris

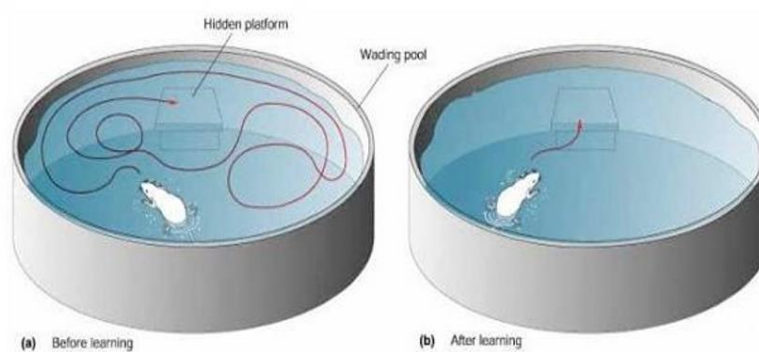


Figure 6: Illustration de certains tests de mémoire utilisés chez la souris.

c. Etudes des fonctions exécutives

i. Mémoire de travail

Différents tests peuvent être utilisés afin d'évaluer la mémoire de travail.

Tout d'abord les tests d'alternance spontanée, qu'ils soient en forme de T (Blodgett et McCutchan, 1947) ou de Y (Glickman et Jensen, 1961). Dans un labyrinthe en T, la souris est placée dans le bras de départ et elle doit rejoindre un des deux bras perpendiculaire (gauche ou droite). Une fois son choix fait on la remet dans le bras de départ. De par son comportement naturel d'exploration, la souris est censée aller dans le bras non visité récemment et donc opposé à celui de l'essai d'avant. Un nombre d'essai est déterminé et le pourcentage d'alternance est calculé. Le principe est le même dans le labyrinthe en Y sauf que dans ce cas, la souris peut être laissée en libre exploration de par la forme du labyrinthe. On considère que l'incapacité à alterner spontanément reflète un défaut de mémoire de travail (Sarter et al., 1988).

Le labyrinthe radial peut aussi être utilisé pour évaluer la mémoire de travail. Si une souris revisite un bras qu'elle a déjà visité alors qu'il ne contient pas de récompense, on estime que c'est un défaut de mémoire de travail. Ce déficit est quantifié par le nombre d'erreurs répétées par l'animal.

ii. Flexibilité

L'étude de la flexibilité chez la souris est souvent associée à des tests dits de « reversal » (ou d'inversion de règle). Le principe est de faire acquérir à la souris un premier comportement. Une fois le comportement acquis, on amène la souris à modifier sa réponse. Prenons le cas d'un test de labyrinthe en Y aquatique. Dans un premier temps, la plateforme de sortie est par exemple placée à droite. La souris va donc devoir acquérir le comportement « tourner à droite » afin de pouvoir sortir de l'eau. Une fois ce comportement acquis, la plateforme est changée de côté et le nombre d'essai nécessaire pour acquérir le nouveau comportement « tourner à gauche » est comptabilisé (Trinh et al., 2012). Ce changement de comportement peut être assimilé au changement de stratégie que doivent effectuer les sujets dans les tests de flexibilité chez l'Homme.

d. Le cas de la « touchscreen operant platform »

La touchscreen operant platform est un ensemble de tests qui pourrait être assimilé au Cantab chez l'homme. En effet, ce test est entièrement automatisé et la souris doit répondre aux tests proposés par contact avec un écran. Il a été introduit par Bussey et al chez le rat en 1994 (Bussey et al., 2008). Différents protocoles ont été élaborés afin de tester différentes fonctions cognitives chez la souris. Plusieurs publications suggèrent que ce paradigme permet d'évaluer l'apprentissage et la mémoire (Horner et al., 2013; Talpos et al., 2009) ainsi que les fonctions exécutives telles que la mémoire de travail (Oomen et al., 2013), l'attention (Mar et al., 2013), l'inhibition (Mar et al., 2013) et la flexibilité (Mar et al., 2013). Un premier avantage vient de l'automatisation des tests qui permet de garder un environnement constant d'une souris à l'autre et de réduire le stress dû à l'interaction avec l'expérimentateur. Un deuxième avantage est le fait que ces tests puissent être translationnels avec les tests utilisés chez l'homme (le CANTAB notamment), ce qui permet de transposer les résultats plus facilement à l'homme dans le cadre d'expérience pharmacologique par exemple. Cependant, plusieurs inconvénients peuvent se présenter. Ces tests fonctionnent sur le mode de récompense appétitive. Il nécessite donc de maintenir les animaux sous privation de nourriture tout au long du protocole, pouvant entraîner un stress continu chez l'animal. D'autre part, même s'il est possible d'évaluer différentes fonctions cognitives avec ce paradigme, il faut pour cela répéter des protocoles pouvant être similaires ce qui allonge le temps de passation du test et augmente le risque de biais du passage d'un test sur le test suivant (Delotterie et al., 2014). Enfin dernier inconvénient dans le cadre qui nous intéresse, bien que ce paradigme permette d'évaluer la mémoire, il ne comporte pas de protocole permettant d'évaluer spécifiquement la mémoire de type épisodique chez la souris.

Dans cette deuxième partie, nous avons décrit une partie des tests qui permettent d'évaluer la mémoire et les fonctions exécutives chez l'homme et la souris. Il en ressort que si de nombreux tests existent, peu permettent d'évaluer la mémoire de type épisodique chez la souris. Il semblerait donc utile de développer des tests de mémoire de type épisodique chez la souris qui soient aussi transposables à l'Homme. Afin de développer de tels tests, il faut donc pouvoir utiliser des capacités communes aux deux espèces. C'est ce qu'ont fait récemment Possin et al en comparant les performances d'un modèle de souris Alzheimer (hAPPJ20) et celles de patients MCI-AD dans un test de navigation, la piscine de Morris (Possin et al., 2016). Cependant, cette étude de Possin montre que la correspondance de performances entre les deux espèces peut n'être que partielle. Nous reviendrons sur ces différences dans la troisième partie,

qui présentera en quoi la navigation peut être un bon modèle pour les études translationnelles et l'évaluation des fonctions cognitives.

III. La navigation comme modèle d'étude des fonctions cognitives.

La navigation peut se définir comme un comportement de déplacement permettant d'effectuer un trajet entre deux points. Ce trajet peut être simple (une ligne droite) ou complexe (présentant de nombreux choix à faire à différentes intersections par exemple).

C'est un comportement qui est partagé par de très nombreuses espèces et qui a l'avantage d'être non verbal. Ainsi les biais possibles dus au langage peuvent être évités.

1. Les fonctions cognitives mises en jeu dans la navigation

La navigation met en jeu plusieurs fonctions cognitives que nous allons maintenant présenter.

a. Les Mémoires

i. Mémoire procédurale

Afin de réaliser une tâche de navigation, il est important de pouvoir se déplacer et d'acquérir un automatisme dans les tâches de navigation simples telles que rejoindre un but qui est « indicé ». Par exemple, dans un environnement donné, un unique indice visuel est disposé à la localisation du but. Il y aura donc une réponse automatique en cas de présentation de l'indice. Cette mémoire n'est généralement pas affectée dans les premiers stades de la maladie d'Alzheimer. Ceci a été confirmé dans l'étude en watermaze virtuel réalisé par Possin et al (Possin et al., 2016) chez l'Homme. En revanche, chez la souris, le modèle Alzheimer (hAPPJ20) est déficitaire par rapport aux souris contrôles. Les auteurs proposent que ce déficit soit lié au fait que le test chez la souris requiert un apprentissage procédural plus important. En effet, celle-ci doit non seulement apprendre à monter sur la plateforme mais aussi surmonter sa tendance à longer les murs.

ii. Mémoire déclarative

Lorsque l'on effectue un trajet, il est important d'apprendre et de mémoriser la localisation du but afin de pouvoir s'y rendre de nouveau si nécessaire. Cet apprentissage d'une localisation peut s'apparenter à de la mémoire sémantique.

C'est sur ce principe que se base le test de la piscine de Morris que nous avons décrit précédemment chez la souris. Chez l'homme, des labyrinthes virtuels ont aussi été développés afin d'étudier la mémoire spatiale (Moffat et al., 2001 par exemple).

Dans le cas de l'étude de la maladie d'Alzheimer, Possin et al (2016) ont montré que des patients Alzheimer souffraient de déficit de mémoire spatiale dans un watermaze virtuel. Ce déficit de mémoire spatiale a aussi été mis en évidence par Bird et al dans le Four Mountains Test (Bird et al., 2009) ainsi que par Kalova et al dans une arène circulaire réelle ou virtuelle (Kalová et al., 2005).

b. Fonctions exécutives.

i. Mémoire de travail

La mémoire de travail est importante dans la navigation car elle permet d'éviter la répétition d'une même erreur lors de la réalisation d'un trajet. Par exemple, si l'on se trompe de chemin à une intersection et que l'on fait demi-tour pour revenir à cette intersection, il faut éviter de refaire le même choix que précédemment.

ii. Attention

La navigation requiert la fonction d'attention. En effet, dans le cas de l'utilisation d'une stratégie allocentrique, il est important de faire attention aux indices visuels permettant de s'orienter. De même, lorsque l'on utilise une stratégie égocentrique, il faut s'assurer que le point de départ est identique lorsque l'on répète un même trajet.

iii. Planification

Pour bien naviguer, il faut être capable de planifier son trajet. En effet, à force de répéter un même trajet, un individu va optimiser le chemin parcouru pour rejoindre son but plus vite. Dans ce cas, la qualité de la planification pourra se mesurer par le nombre d'erreurs de trajet. Dans une étude parue en 2015, Tangen et al procèdent d'une autre façon pour évaluer la planification. En effet, il évalue le temps de planification comme étant le temps entre l'entrée dans un labyrinthe et le temps de la mise en mouvement du sujet. Le labyrinthe en question est en fait tracé au sol, laissant le sujet voir tout le labyrinthe afin de prévoir au mieux ses déplacements.

Dans cette études, les auteurs montrent que les sujets MCI et les sujets Alzheimer ont un temps de planification plus long que des sujets contrôles (Tangen et al., 2015).

iv. Flexibilité

La navigation demande aussi une grande capacité de flexibilité. En effet, il faut être capable d'adapter sa stratégie en cas de modification de l'environnement. Cette modification peut être de différent ordre. Le point de départ ou le but peut avoir changé de localisation ou un obstacle peut être présent sur le trajet habituel. Il faut donc être capable de répondre à ces perturbations le plus efficacement possible, en changeant de stratégie. Par exemple, dans le cas d'un individu qui utiliserait une stratégie égocentrique sur un trajet, celui-ci devra être capable de modifier sa stratégie en stratégie allocentrique si on lui change son point de départ (ou d'arrivée). La flexibilité est souvent étudié dans les test de navigation par des processus dits d'inversion, que ce soit dans un simple Y (Trinh et al., 2012) ou dans une piscine de Morris par exemple.

Nous avons vu que la navigation pouvait être très utile dans la recherche de paradigme translationnel entre l'homme et le modèle souris pour tester différentes fonctions cognitives. Cependant, bien que, comme le proposent certains auteurs, la composante spatiale de ces tests puissent être assimilée à de la mémoire sémantique (Buzsáki & Moser, 2013), l'étude de la mémoire épisodique reste plus difficile à mettre en évidence dans de tels tests. En effet, la mémoire épisodique nécessite non seulement une composante spatiale, mais aussi une composante temporelle. Cette mémoire semble cependant pouvoir être modélisée à l'aide d'une stratégie de navigation particulière, comme nous allons maintenant le voir.

2. Les stratégies de navigation et leurs substrats neuronaux

Afin de réaliser une tâche de navigation, le sujet peut employer différentes stratégies qui mettent en jeu des réseaux neuronaux différents bien qu'une même structure cérébrale puisse être impliquée dans différentes stratégies. De plus, bien que ces stratégies soient définies séparément, elles interagissent bien souvent ensemble. Dans cette partie, après avoir caractérisé les différentes catégories d'informations pouvant être utilisées par un individu pour s'orienter et naviguer, nous nous intéresserons aux caractéristiques des différents types de neurones impliqués dans la navigation et enfin nous définirons les différents types de stratégies pouvant être utilisées dans la réalisation d'une tâche de navigation.

a. Les informations à disposition pour naviguer.

Afin de réaliser une tâche de navigation, deux grands types de stimuli peuvent être utilisés. Tout d'abord, l'individu peut utiliser des stimuli dit idiothétiques. Ces stimuli se caractérisent par le fait d'être centré sur l'individu lui-même. On y retrouve ainsi les informations vestibulaires (le mouvement et l'équilibre régulé par l'oreille interne), les informations kinesthésiques (musculaires) ainsi que les flux d'informations sensorielles (flux optique par exemple) (Arleo et Rondi-Reig, 2007). Les stimuli idiothétiques donnent donc des informations spatiales dynamiques. A l'inverse, les stimuli allothétiques procurent des informations spatiales statiques. En effet, ces stimuli proviennent de l'environnement du sujet et peuvent être des indices visuels, olfactifs ou auditifs par exemple. Ces informations sont utilisées par différents types de cellules qui ont des caractéristiques particulières et qui sont utiles pour la navigation. Nous allons brièvement rappeler leurs spécificités.

b. Les différents types de cellules utiles dans la navigation.

i. Les cellules de lieu.

Ces cellules ont été mises en évidence parmi les cellules pyramidales présentes dans les champs CA1 et CA3 et dans le gyrus denté de l'hippocampe par O'Keefe et Dostrovsky (1971). Ces neurones ont pour particularité de ne décharger intensément que lorsque l'individu se trouve dans une position précise de l'environnement. A chaque passage de l'individu à cette position précise, le neurone décharge abondamment. Ce périmètre de décharge du neurone est appelé champ d'activité. Ainsi, dans un environnement donné, chaque position sera codée par un ou plusieurs neurones différents, permettant ainsi de créer une carte cognitive complète de cet environnement (Wilson et McNaughton, 1993). L'activité des cellules de lieu dépend à la fois des informations allothétiques et idiothétiques (Jeffery et O'Keefe, 1999).

ii. Les cellules de grille.

Les cellules de grilles possèdent plusieurs champs d'activité qui vont former une grille à maille triangulaire couvrant l'ensemble de l'environnement dans lequel évolue l'animal (Hafting et al., 2005). Elles se situent dans le cortex entorhinal (Fyhn et al., 2004). Ces cellules permettraient d'établir une représentation métrique de l'environnement.

iii. Les cellules de bords.

Les cellules de bords sont des cellules qui auront tendance à décharger lorsque le sujet sera à une certaine distance d'un bord physique, tel qu'un mur par exemple (Solstad et al., 2008). Elles sont présentes dans le cortex entorhinal et le subiculum (Lever et al., 2009; Solstad et al., 2008).

iv. Cellules de direction de la tête.

Les cellules de directions de la tête ont été mises en évidence par Ranck en 1984. Ce sont des cellules qui déchargent lorsque la tête du sujet est orientée dans une même position dans un plan horizontal (Taube et al., 1990a). Elles sont présentes dans différentes structures telles que le subiculum (Taube et al., 1990b; Taube et al., 1990a), le thalamus antérieur (Taube, 1995), le cortex entorhinal (Taube, 2007), ou le striatum (Wiener, 1993). La direction préférentielle d'une cellule est contrôlée à la fois par des informations allothétiques et des informations idiothétiques.

v. Cellules de vitesse.

Plus récemment, des cellules de vitesses ont été découvertes dans le cortex entorhinal et l'hippocampe (Kropff et al., 2015). L'activité de ces cellules dépend principalement de la vitesse de déplacement de l'animal et est indépendante des informations spatiales.

L'ensemble des cellules décrites précédemment contribue ainsi à optimiser la navigation d'un sujet dans un environnement donné à l'aide de différentes stratégies que nous allons maintenant décrire.

c. *Les différentes stratégies utilisées dans la navigation.*

Il existe différentes stratégies de navigation. Après avoir décrit succinctement celles-ci, nous nous intéresserons particulièrement à la stratégie de séquence et à son apport possible dans l'évaluation de la mémoire épisodique.

i. La stratégie de guidage.

Cette stratégie de navigation nécessite que le but à atteindre soit directement perceptible sensoriellement. Ainsi, le sujet aura une réponse comportementale simple, à savoir s'orienter

vers ce but ou cet indice sensoriel. Dans cette stratégie, l'individu a seulement besoin d'acquérir une association stimulus-réponse et peu d'information spatiale sont nécessaires (Arleo & Rondi-Reig, 2007) . Cette stratégie implique le striatum dorso-latéral (Chersi & Burgess, 2015)

ii. La stratégie de stimulus réponse.

Si le but n'est pas directement visible ou identifié par un indice spécifique, l'individu peut apprendre à associer une réponse comportementale (un mouvement) à un stimulus visuel tel qu'un indice présent dans l'environnement. On parle alors de stratégie de type stimulus-réponse ou de stratégie égocentrique (Kesner et al., 1989). Cette stratégie est plutôt caractéristique de la mémoire procédurale (White et McDonald, 2002). L'utilisation de cette stratégie est adaptée lorsque le trajet pour atteindre le but est composé d'un ou plusieurs points de choix où le contexte spatial peut être associé à une direction spécifique à emprunter. Cette stratégie est elle aussi principalement dépendante du striatum dorso-latéral (Arleo & Rondi-Reig, 2007; Chersi & Burgess, 2015; Packard & McGaugh, 1992).

iii. Stratégie allocentrique et carte cognitive.

La stratégie allocentrique repose sur la capacité de l'individu à créer une carte mentale de l'espace dans lequel il navigue grâce aux indices présents dans l'environnement et leur mise en relation (O'Keefe et Nadel, 1978). Cette stratégie est donc principalement basée sur les informations allothétiques perçues par un individu. De par ses propriétés de mise en relation des indices visuels, cette stratégie repose sur la mémoire déclarative (Eichenbaum, 1999; White et McDonald, 2002). Cette capacité à mettre en relation des indices sensoriels met en jeu l'hippocampe, que ces indices soient visuels ou olfactifs (Dupret et al., 2007, 2008; Eichenbaum, 1999; Tronel et al., 2015). L'utilisation de cette stratégie permet au sujet de pouvoir être plus flexible en cas d'imprévu sur le trajet. En effet, en se représentant la carte spatiale de son environnement, celui-ci est capable d'adapter son chemin en cas d'imprévu (une route fermée par exemple) et quel que soit son point de départ. La stratégie allocentrique met principalement en jeu l'hippocampe et le cortex entorhinal, structures dans lesquelles on retrouve un grand nombre des cellules décrites précédemment.

iv. Stratégie de séquence (stratégie de route).

Lorsque les tâches de navigation font apparaître des points de choix successifs, le sujet peut utiliser ce que l'on appelle la stratégie de séquence, ou la stratégie de route. Dans cette stratégie, le sujet n'identifie pas les intersections par leur contexte spatial (comme dans la stratégie stimulus-réponse) mais plutôt par leur position dans la trajectoire et leur ordre d'apparition. Cette stratégie nécessite généralement une répétition du parcours pour être acquise. Dans cette stratégie, le sujet doit se remémorer le mouvement qu'il doit réaliser (le « Quoi ») à un endroit précis (à une intersection, le « Où ») et à un moment donné (l'ordre dans la séquence, le « Quand »). En combinant ces trois aspects essentiels de la mémoire épisodique (Tulving, 1972), il a été proposé que la navigation par stratégie de séquence soit un bon modèle de cette mémoire épisodique (voir revue dans Fouquet et al., 2010).

S'il a longtemps été considéré que les stratégies égocentriques et allocentriques mettaient en jeu des structures distinctes du cerveau, à savoir l'hippocampe pour la stratégie allocentrique et le striatum pour la stratégie égocentrique (Packard et McGaugh, 1992; Packard et McGaugh, 1996), la mise en évidence des structures cérébrales impliquées dans la stratégie de séquence remet en cause cette idée. En effet, il a été montré que l'hippocampe intervient aussi dans la stratégie égocentrique lorsque celle-ci est séquentielle. En 2010, Igloi et al ont montré chez l'Homme que la stratégie utilisée pour résoudre un labyrinthe en forme d'étoile, le Starmaze, pouvait être prédite de par l'activation de l'hippocampe droit (allocentrique) ou gauche (stratégie de séquence) en début d'essai (Igloi et al., 2010). L'implication de l'hippocampe dans la stratégie de séquence a été confirmée par une étude chez la souris réalisée par Fouquet et al (2013). Dans cette étude, en lésant l'hippocampe dorsal, les auteurs ont montré que les souris devenaient incapable d'établir une stratégie optimale, qu'elle soit allocentrique ou de séquence (Fouquet et al., 2013). Enfin, il a été montré qu'il existait une interaction entre hippocampe et cervelet dans la stratégie de séquence, aussi bien chez l'Homme (Igloi et al., 2015) que chez la souris (Babayan et al., 2017).

Ainsi, les stratégies allocentrique et de séquence ne mettent pas en jeu des réseaux cérébraux distincts mais plutôt des systèmes de mémoires qui agissent en parallèle. En effet, afin d'optimiser au mieux un chemin à emprunter, un sujet utilisera généralement à la fois les référentiels allocentriques et égocentriques bien que ces deux stratégies puissent aussi être utilisées indépendamment l'une de l'autre. De par les structures (hippocampe et cortex entorhinal notamment pour la stratégie allocentrique) ou les mémoires (modélisation de la

mémoire épisodique par la stratégie de séquence) qu'elles mettent en jeu, ces deux stratégies rendent les tâches de navigation très pertinentes pour le dépistage de la maladie d'Alzheimer. En effet, comme nous l'avons vu dans la partie I, l'hippocampe et le cortex entorhinal sont deux structures rapidement touchées dans la maladie d'Alzheimer et la mémoire épisodique est l'une des premières fonctions cognitives touchées dans cette maladie (Epelbaum et al., 2018). Il existe d'ailleurs de nombreuses études qui montrent l'intérêt d'utiliser des tâches de navigation plutôt que des tests de neuropsychologie classique dans le dépistage ou le diagnostic de la maladie d'Alzheimer. C'est ce que nous allons maintenant discuter.

3. Navigation et Alzheimer

Ces dernières années, la capacité de navigation a été souvent évaluée chez les patients Alzheimer ainsi que chez des sujets MCI amnésiques. Les résultats de ces études indiquent que la navigation pourrait être un meilleur outil de dépistage de la maladie d'Alzheimer que les tests de mémoire épisodique décrits précédemment (Coughlan et al., 2018; Lester et al., 2017).

a. Etudes chez des sujets Alzheimer.

Les études réalisées chez des patients Alzheimer ont permis de montrer que ces sujets sont affectés à la fois dans les processus allocentriques et égocentriques. Serino et al (2014) ont publiés une revue mettant en avant les études montrant des déficits dans le processus allocentrique ou le processus égocentrique chez des sujets Alzheimer. Ces déficits ont été mis en évidence à l'aide de différents tests. Dans une « Route Learning Task (RLT) », Cherrier et al (2001) ont montré que les performances de sujets Alzheimer étaient diminuées par rapport à des sujets contrôles. Bien que les patients Alzheimer soient capables de reconnaître les indices de l'environnement, ils ont des difficultés à naviguer. Kalová et al (2005) ont montré dans le « Hidden Goal Task », un test similaire à celui de la piscine de Morris chez la souris, que les sujets Alzheimer étaient déficitaires dans l'utilisation de la stratégie allocentrique. Dans le même test, Hort et al (2007) ont montré que les patients Alzheimer étaient déficitaires à la fois dans les tâches allocentriques et égocentriques.

Dans une études comparant des sujets Alzheimer « jeunes » (début de la maladie avant 65 ans) à des patients Alzheimer « âgés » (début de la maladie après 65 ans), Pai & Yang (2013) ont montré des difficultés de ces patients à passer d'un référentiel allocentrique à un référentiel égocentrique. Cette difficulté étant plus marquée chez les sujets jeunes, on peut supposer que

le fonctionnement du cortex retrosplénial, qui a été décrit comme un acteur principal de cette capacité (Byrne et al., 2007), est plus affecté chez les patients « jeunes ». Morganti et al (2013) ont aussi montré grâce à des tests de réalité virtuelle que cette diminution de la capacité à passer d'un référentiel allocentrique à un référentiel égocentrique serait un facteur clé dans l'apparition précoce des troubles de désorientation chez les patients Alzheimer. Dans une étude utilisant un Starmaze virtuel, sur lequel nous reviendrons en partie IV, Bellassen et al (2012) ont montré un déficit de sujets Alzheimer dans l'utilisation de la stratégie de séquence.

Différentes structures sont impliquées dans ces déficits de navigation. Dans une tâche d'apprentissage de nouveau chemin, Pengas et al (2012) montre que le déficit d'apprentissage d'un nouveau chemin par des patients Alzheimer est lié à un hypométabolisme du cortex retrosplénial, du thalamus et du cortex pariétal. Mokrisova et al (2016) ont quant à eux montré que les déficits d'intégration de chemin dont souffrent les patients Alzheimer dans un environnement réel sont liés à des changements de volume hippocampique et cortical (entorhinal et pariétal). Une étude comparant des sujets hétérozygotes ApoE3/E4 à des homozygotes ApoE3/E3 a montré que le fonctionnement des cellules de grilles des sujets hétérozygotes est affecté laissant supposer que les changements physiologiques affectant le cortex entorhinal pourrait apparaître très tôt (Kunz et al., 2015). Les auteurs suggèrent aussi que ce dysfonctionnement des cellules de grilles pourrait être compensé par une augmentation de l'activité hippocampique.

b. Etudes chez des sujets MCI

A l'image des patients Alzheimer, les sujets MCI amnésiques (aMCI) montrent aussi des déficits de navigation spatiale. Dans une étude parue en 2011, Weniger et al ont montré à l'aide d'un parc virtuel (pour les capacités allocentriques) et d'un labyrinthe virtuel (pour les capacités égocentriques) que des sujets aMCI avaient des déficits dans les deux capacités. Les auteurs relient ces déficits à une diminution de volume de l'hippocampe et du cortex pariétal inférieur. Dans la même étude que celle réalisée avec des patients Alzheimer, Mokrisova et al (2016) ont aussi montré que les sujets aMCI étaient affectés dans l'intégration de chemin, là encore lié aux changements de volumes hippocampiques et corticaux. Dans leur étude de 2007 évoquée précédemment, Hort et al ont aussi testé deux types de sujets aMCI : d'un côté des sujets aMCI simples, c'est-à-dire qui ne présentent qu'un déficit de mémoire, et des sujets aMCI multiples, qui présentent un déficit dans au moins une autre fonction cognitive en plus de la mémoire mais qui n'ont pas encore atteint le stade démentiel. Il ressort de cette étude que si les sujets aMCI

multiples sont affectés de la même manière que les patients Alzheimer, c'est-à-dire dans leurs capacités allocentriques et égocentriques, les sujets aMCI sont plus sévèrement affectés dans leur capacité allocentrique que dans leur capacité égocentriques. Dans une tâche de navigation virtuelle en ville dans lesquels les sujets peuvent soit être conducteur de la voiture, soit passager, Plancher et al (2012) ont montré que l'évaluation allocentrique pouvaient être un bon moyen de différencier des sujets aMCI de sujet âgés sains.

De plus, il semble que les sujets aMCI convertisseurs vers la maladie d'Alzheimer voient leurs performances dans les tâches de navigation être parmi les plus faibles dans un groupe de sujet aMCI (Bellassen et al., 2012; Laczó et al., 2010) ce qui renforcerait l'idée que la navigation est un bon domaine d'évaluation pour prédire précocement le développement de la maladie d'Alzheimer.

Les performances de navigation spatiale des sujets aMCI peuvent aussi être influencées par la vulnérabilité génétique. Une étude réalisée par Laczó et al (2014) a montré que les sujets aMCI homozygote ApoE4 présentaient des scores inférieures aussi bien au niveau allocentrique qu'au niveau égocentrique que des sujets aMCI hétérozygote ApoE3/E4.

c. Les avantages des tests de navigation pour le dépistage de la maladie d'Alzheimer.

Comme nous l'avons vu précédemment, les tests de navigations développés ces dernières années semblent capables de prédire une conversion vers l'Alzheimer dès le stade aMCI. Ces tests mettent en jeux des structures cérébrales variées, telles que l'hippocampe, le cortex entorhinal, le cortex pariétal, le cortex retrosplénial ou le striatum. Ils permettent donc d'évaluer le fonctionnement de différentes structures précocement affectées dans la maladie d'Alzheimer. Du fait que ces tests impliquent de nombreuses structures cérébrales, ils semblent aussi plus adaptés que les tests de mémoire épisodique classiques (plus hippocampique dépendant) afin de diagnostiquer différenciellement la maladie d'Alzheimer par rapport à d'autres démences. Par exemple, une étude a permis de montrer que les changements de volume du cortex retrosplénial permettaient de différencier des patients Alzheimer de patients atteint de démence fronto-temporale, même si les deux catégories de sujets présentaient une atrophie hippocampique similaire. Ce diagnostic différentiel entre patients Alzheimer et patients avec démence fronto-temporale a pu être établis à l'aide de tests de navigation (Bellassen et al., 2012; Tu et al., 2015).

Le développement de test de navigation en réalité virtuelle permettrait aussi de faciliter l'accès à ces tests dans les études cliniques. En effet, l'utilisation de tests en réalité virtuelle démontre le même type de déficit chez des patients Alzheimer que dans un environnement réel (Kalová et al., 2005). Il n'est donc pas nécessaire de posséder un grand espace pour faire passer ce type de test, ce qui permettrait aux médecins de faire passer ces tests plus aisément.

Enfin, les paramètres d'évaluation de navigation peuvent être translationnels entre le modèle animal et l'Homme dans le cas de l'utilisation d'un test identique (ou presque) chez la souris et chez l'Homme (Hort et al., 2014). Cela pourrait faciliter les études pharmacologiques qui sont souvent entravé par l'échec de reproduction des résultats obtenus chez les souris dans les phases 2 ou 3 des essais cliniques (Coughlan et al., 2018).

Cependant, il existe aujourd'hui un manque d'études longitudinales permettant d'examiner si l'évaluation des capacités de navigations chez des sujets âgés sains permettrait de réellement prédire le développement d'un stade MCI ou de la maladie d'Alzheimer à l'échelle individuelle (Lester et al., 2017).

Dans cette troisième partie nous avons donc vu que la navigation spatiale pourrait être un bon outil dans le diagnostic précoce de la maladie d'Alzheimer. Dans la partie suivante, je présenterais le test de navigation qui est au centre de mon projet de thèse et qui a été élaboré au sein de mon équipe d'accueil, le Starmaze.

IV. Le test du Starmaze.

1. Présentation générale

Le Starmaze est un labyrinthe en forme d'étoile inventé par Laure Rondi-Reig en 2005 (Rondi-Reig et al., 2005). Il se compose de 5 allées centrales et 5 allées périphériques (Figure 7). Ce labyrinthe a d'abord été créé pour le modèle souris en version aquatique puis a été adapté chez l'homme en tant que labyrinthe virtuel (Iglói et al., 2009). Le principe de ce test est de retrouver une récompense (la plateforme pour la souris, un cadeau pour l'homme) cachée dans ce labyrinthe.

Plusieurs versions de ce labyrinthe peuvent être utilisées afin d'appréhender des fonctions cognitives ou stratégies différentes. Dans la version à stratégies multiples, des indices visuels sont disposés autour du labyrinthe et le point de départ et le point d'arrivée sont fixes. Ainsi, l'individu peut utiliser soit la stratégie allocentrique en s'aidant des indices visuels présents dans l'environnement, soit la stratégie de séquence en mémorisant l'enchaînement des virages (Figure 8). Toutefois, l'individu peut aussi être forcé à utiliser une seule de ces deux stratégies. Afin de forcer la stratégie allocentrique, le point de départ est modifié à chaque essai. A l'inverse, pour forcer la stratégie de séquence, le point de départ est fixe mais les indices visuels sont masqués. Ainsi, le Starmaze permet d'évaluer la mémoire spatiale ou temporelle de manière conjointe ou indépendante.



Figure 7: Photo du Starmaze chez la souris.

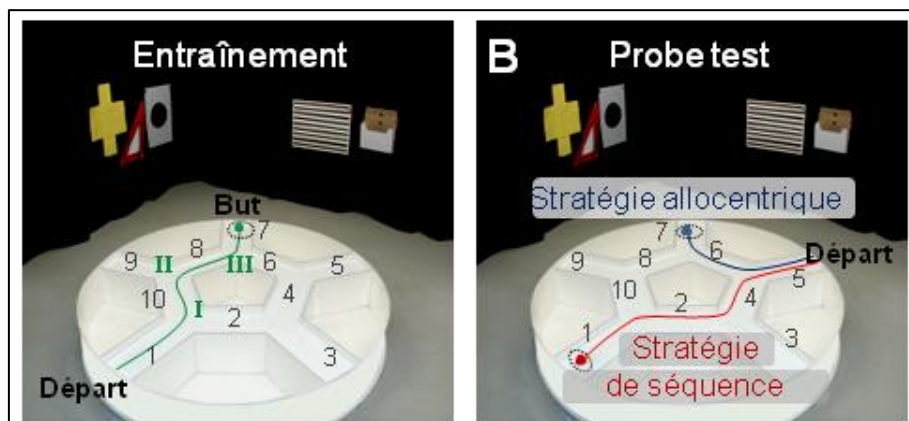


Figure 8: les stratégies utilisables dans le Starmaze

2. Evaluation de la mémoire épisodique

Dans sa définition initiale, Tulving (1972) propose que la mémoire épisodique encode et stocke les informations liées à des événements situés dans le temps, ainsi que les relations temporo-spatiales entre ces événements. Pour simplifier cette pensée, la mémoire épisodique peut être considérée comme la mémoire du « Quoi – Où – Quand ». C’est en se basant sur cette définition que le Starmaze peut être considéré comme un bon test afin de modéliser cette mémoire épisodique. En effet, alors que les tests de mémoire spatiale utilisés classiquement (Piscine de Morris par exemple) n’introduisent pas d’aspect temporel, la forme du Starmaze composée d’un enchaînement d’intersection permet d’amener une composante temporelle. Cependant cette composante temporelle n’apparaît que dans la stratégie de séquence. En effet, lorsque le sujet va utiliser cette stratégie, il devra séquencer ses choix à chaque intersection. Ainsi, il répondra donc au quoi (choix à l’intersection), où (à l’intersection) et quand (à quelle moment de la séquence) (Fouquet et al., 2010). Il est donc important d’avoir plusieurs intersections sur le chemin afin de modéliser cette mémoire.

.

3. Données actuelles sur le Starmaze

Le Starmaze permet ainsi au travers de l’étude de différentes stratégies de navigation d’évaluer la composante spatiale et temporelle de la mémoire épisodique. Un autre avantage de ce test est son côté translationnel.

a. Chez l'homme

Chez l'homme, une étude réalisée par Bellasen et al a montré qu'associé avec des tests neuropsychologiques classiques, le Starmaze permettait d'établir un diagnostic différentiel entre sujets sains, sujets Alzheimer et sujet atteints de démence fronto-temporale. Plus précisément, c'est l'évaluation de la mémoire d'organisation temporelle de la trajectoire en complément des tests neuropsychologiques qui a permis ce diagnostic différentiel (Bellassen et al., 2012). Pour tester ceci, deux tâches étaient soumises au sujet. Après le onzième essai d'entraînement, il était demandé au sujet de refaire un essai en supprimant les indices visuels et en lui indiquant qu'il devait reproduire la même trajectoire qu'à l'essai précédent. En plus de cet essai supplémentaire, le sujet devait aussi tracer sur un schéma du Starmaze la trajectoire qu'il venait d'effectuer.

Grâce au Starmaze virtuel, il a aussi été montré que l'on pouvait prédire la stratégie qu'un sujet va utiliser pour son essai grâce à l'activité hippocampique. En effet, grâce à des études d'IRM fonctionnel, il a été montré qu'en cas d'utilisation de la stratégie allocentrique, l'hippocampe droit s'active au début de la tâche. A l'inverse, si le sujet utilise la stratégie de séquence, c'est l'hippocampe gauche qui se sera activé (Iglói & al., 2010). Cette étude confirme donc l'importance de l'hippocampe dans les tâches de navigation, quelle que soit la stratégie utilisée. Ceci pourrait expliquer les problèmes de navigation précoces dont souffrent les patients Alzheimer.

b. Chez la souris

Grâce à sa forme constituée d'allées, le paradigme du Starmaze a permis de développer de nouveaux scores d'évaluation de l'apprentissage de la tâche. Le premier score, appelé score de localisation, permet d'évaluer la capacité de la souris à se situer dans le labyrinthe par rapport à la plateforme. Le score de trajectoire directe mesure quant à lui la capacité de la souris à emprunter la séquence d'allées optimale pour rejoindre la plateforme. En moyennant chacun de ces scores sur l'ensemble de l'apprentissage deux index sont obtenus : l'index de localisation et l'index de trajectoire directe. En utilisant ces index, Fouquet et al ont montré qu'il était possible d'identifier à l'échelle individuelle des souris ayant des déficits de mémoire au sein de population de souris moyennement âgées ou de souris vieille. Pour cela, des seuils de déficits pour chacun des index ont été élaboré grâce à une population de souris jeune (Fouquet et al., 2011). Cependant, si le Starmaze a permis l'identification de souris ayant des troubles de

mémoires chez des souris contrôles, il n'a encore jamais été utilisé avec des modèles de la maladie d'Alzheimer.

Par ailleurs, le protocole de Starmaze à stratégies multiples a permis de montrer que chez une population de souris contrôle, les deux stratégies (allocentrique et égocentrique) sont utilisées dans les mêmes proportions au cours de l'apprentissage (Rondi-Reig, 2006). Cette étude a aussi montré qu'une même souris pouvait switcher d'une stratégie à l'autre au cours de l'apprentissage. En revanche chez l'homme, bien que les deux stratégies puissent être utilisées en parallèle et de manière flexible, la stratégie de séquence semble être privilégiée à la stratégie allocentrique (Iglói et al., 2009).

V. Question expérimentale

Le but de mon travail a été d'établir un protocole expérimental qui permet d'évaluer à la fois la mémoire épisodique et une partie des fonctions exécutives en utilisant des tests de navigation. Je devais donc établir un protocole de Sarmaze chez la souris qui soit transposable à l'Homme et créer des scores d'évaluation de fonction cognitives eux aussi transposables.

Ce protocole devait ensuite être validé par l'étude d'un modèle transgénique murin de la maladie d'Alzheimer. Enfin, je devais tester si ce protocole permettait d'évaluer des déficits cognitifs chez un modèle murin de facteur de risque de la maladie d'Alzheimer.

TRAVAIL EXPERIMENTAL

I. Développement d'un protocole de Starmaze et de nouveaux scores adaptés à l'évaluation de la mémoire et des fonctions exécutives.

1. Problématique

Le but était de mettre au point un protocole chez la souris permettant d'évaluer à la fois la mémoire et les fonctions exécutives en utilisant le Starmaze uniquement. Pour cela, le protocole devait reprendre une partie des procédures déjà validées qui permettent de tester la mémoire, et inclure des tests plus spécifiques des fonctions exécutives.

De plus, certaines contraintes devaient être respectées : Afin d'envisager de possibles futures études pharmacologiques, le protocole devait être le plus court possible et permettre l'utilisation d'un maximum de souris par expérience. Il devait aussi être transposable à l'Homme en termes de procédure expérimentale et de scores calculés pour l'évaluation.

La première étape du travail expérimental a consisté en une étude bibliographique des critères d'évaluation des fonctions exécutives chez l'Homme et l'animal compatibles avec des tâches de navigation.

Suite à cette étude, j'ai décidé de réaliser un protocole de Starmaze en deux phases, une phase d'apprentissage et une phase dite de « barrage » afin de pouvoir évaluer les différentes fonctions cognitives souhaitées. La difficulté était de mettre en place une première phase d'apprentissage qui permet à un maximum de souris d'apprendre la tâche afin de pouvoir effectuer la phase de barrage. Pour cela, des critères d'apprentissage ont été définis et seront explicités dans la suite.

2. Matériels et Méthodes

a. *Souris*

L'ensemble des études visant à trouver un protocole adapté a été réalisé sur des souris C57BL/6 mâles de 3 mois.

Le premier lot provenait de notre élevage local et était constitué de 10 souris, les deux autres sont arrivés en provenance de chez Janvier (C57BL/6JRj) et étaient constitués de 15 souris chacun.

Les souris sont élevées en groupe de 3 à 4 animaux. Une semaine avant le début des tests, les souris sont séparées et placées en cage individuelle contenant sciure et nid végétal. Les souris ont accès à l'eau et la nourriture *ad libitum*.

Les souris sont hébergées dans notre animalerie, une pièce tempérée (20 +/- 2°C) sous cycle jour/nuite de 12 heures avec lumière de 8h à 20h.

b. Tests comportementaux contrôlés.

i. Protocole SHIRPA : contrôles sensori-moteurs

En amont des tests cognitifs, les souris effectuent une batterie de tests sensorimoteurs inspirée du protocole SHIRPA créé par Rogers et al (1997). Cette batterie de tests se déroule sur 5 jours et permet de s'assurer que les potentiels déficits observés lors des tests cognitifs ne sont pas liés à des dysfonctionnements des capacités sensorimotrices qui pourraient affecter la navigation des souris. Les différents tests utilisés et les capacités sensorimotrices évaluées sont présentés ci-dessous.

Observation générale

La souris est placée dans une cage vide pendant 3 minutes et différents paramètres de comportement sont observés afin de déterminer l'état général de la souris. Parmi les comportements indiquant un état normal, on trouve l'exploration de la cage (motrice et olfactive) et le toilettage. On considère comme signes d'état anormal (d'anxiété notamment) l'apparition d'une immobilité importante, des mictions ou défécations nombreuses ou encore des sauts anormaux dans la cage. Si une souris réalise un ou plusieurs de ces comportements anormaux, ses performances dans les tests suivants seront particulièrement suivies afin de déterminer si elle doit être exclue de l'étude ou non.

A la fin de ces 3 minutes d'observation, les caractéristiques physiques (poids, présence de vibrisses, piloérection) ainsi que certains réflexes (réponse aux stimulations des vibrisses et des oreilles à l'aide d'un coton-tige, fermeture de la paupière lorsque le coton-tige est approché de l'œil) sont étudiés. Une absence de réflexe de fermeture de la paupière peut être signe d'une absence de vision de cet œil et constitue donc un critère d'exclusion de la souris.

Labyrinthe en croix surélevé

Ce test est constitué d'une croix surélevée de 41 cm dont deux des bras opposés ont des parois (bras fermés) alors que les deux autres n'en possèdent pas (bras ouverts) (Figure 9A) et sont donc plus anxiogènes pour la souris. La souris est placée au centre du labyrinthe en croix et

pendant 5 minutes le nombre d'entrées et le temps passé dans chaque type de bras est mesuré. La souris est considérée comme entrée dans un bras lorsqu'elle a ses quatre pattes dans ce bras. Ce test permet d'évaluer l'anxiété de la souris en comparant le pourcentage de temps passé dans les bras ouverts par rapport aux bras fermés.

Arène ouverte

La souris est placée au centre d'une arène carrée de 45 cm de côté (Figure 9B) dans laquelle on la laisse évoluer pendant 10 minutes. La luminosité dans l'arène est comprise entre 80 (le long des bords) et 100 (au centre) lux. Une caméra reliée à un ordinateur permet d'enregistrer les mouvements de la souris à l'aide du logiciel de tracking SMART (Bioseb). Deux catégories de paramètres sont mesurées : des paramètres permettant l'évaluation des capacités locomotrices de la souris (distance parcourue, vitesse moyenne de déplacement et nombre de redressement sur les pattes arrières) ainsi que des paramètres permettant d'évaluer l'anxiété (temps passé au centre de l'arène par rapport au temps passé près des murs).

Plateforme instable

Ce test consiste en une plateforme circulaire de 9 cm fixée sur une tige verticale de 80 cm (Figure 9C). Cette plateforme peut s'incliner dans toutes les directions en fonction de la position de la souris. Un essai dure au maximum 3 minutes. Chaque souris réalise 3 essais. Si la souris tombe avant 20 secondes, elle est replacée immédiatement sur la plateforme, si elle retombe avant la fin des 3 minutes, c'est le premier temps qui est pris en compte. Ce test permet d'évaluer l'équilibre statique de la souris.

Mât horizontal

Le mât horizontal est un cylindre fixe de 3 cm de diamètre et de 52 cm de longueur (Figure 9D). La souris se déplace dessus pendant 3 minutes et la distance parcourue ainsi que la vitesse moyenne sont mesurées à l'aide du logiciel SMART (Bioseb). Ce test permet d'évaluer l'équilibre dynamique des souris.

Rotarod accéléré

Le rotarod est un appareil composé d'un cylindre horizontal rotatif (Figure 9E). Après un pré-entraînement consistant à apprendre à la souris à tenir 30 secondes sur le cylindre en rotation à vitesse constante à 4 rotations par minute (rpm), le rotarod est réglé en version accélérée. Un essai dure au maximum 5 minutes durant lesquelles la vitesse passe progressivement de 4 rpm à 40 rpm soit une augmentation de 1 rpm toutes les 8 secondes environ. Chaque souris effectue 3 essais. Le temps de maintien et la vitesse de rotation du cylindre au moment de la chute sont mesurés.

Ce test permet d'évaluer la coordination motrice des souris.

ii. Contrôle visuo-moteur : piscine de Morris en version indicée

Afin de s'assurer que les résultats obtenus lors des tests cognitifs ne sont pas dus à des problèmes de vision ou de nage des souris, celles-ci réalisent une tâche de navigation en piscine de Morris avec plateforme visible. La piscine est un bac circulaire de 150 cm de diamètre. Elle est remplie d'eau à $20 \pm 1^\circ\text{C}$ rendue opaque à l'aide d'un colorant (Accuscan OP 301) non nocif pour les animaux. On dispose un rideau noir opaque autour de la piscine afin que la souris ne puisse pas utiliser d'indices extérieurs et on place un drapeau sur la plateforme pour la rendre visible (Figure 9F).

Le protocole se déroule en 2 jours avec 4 essais par jour séparés d'1 heure chacun. Le point de départ est situé à l'opposé de la plateforme dont la position change à chaque essai.

Ce test permet de s'assurer que la souris n'a pas de problème visuo-moteur et qu'elle est capable d'utiliser une stratégie de guidage.

c. *Test d'évaluation cognitive : le Starmaze*

Le Starmaze est un labyrinthe en étoile constitué de 5 allées centrales formant un pentagone et de 5 allées périphériques partant de chacun des sommets du pentagone. Les allées sont longues de 42 (centrales) ou 47 (périphériques) cm, larges de 25 cm et hautes de 30 cm. Le Starmaze est rempli d'eau rendue opaque à l'aide d'un colorant (Accuscan OP 301) non nocif jusqu'à environ 5 cm du haut des murs. Une plateforme est immergée 1 cm sous la surface de l'eau.

Le Starmaze est entouré de rideaux noirs sur lesquels sont fixées des indices visuels 2D ou 3D (Figure 7). Les indices sont regroupés par groupe de 2 ou 3. Les indices sont présents en deux exemplaires mais chaque configuration de 2 ou 3 indices est unique.

Les différents protocoles (détaillés dans la suite du chapitre) ont été réalisés en version stratégie libre : Le point de départ et la plateforme étant situés à des endroits fixes, la souris peut utiliser à la fois une stratégie allocentrique et de séquence. Dans le but d'accélérer l'apprentissage, c'est un Starmaze réduit qui a été utilisé dans chacun des protocoles : certaines allées sont rendues inaccessibles en les bloquant à l'aide de murs.

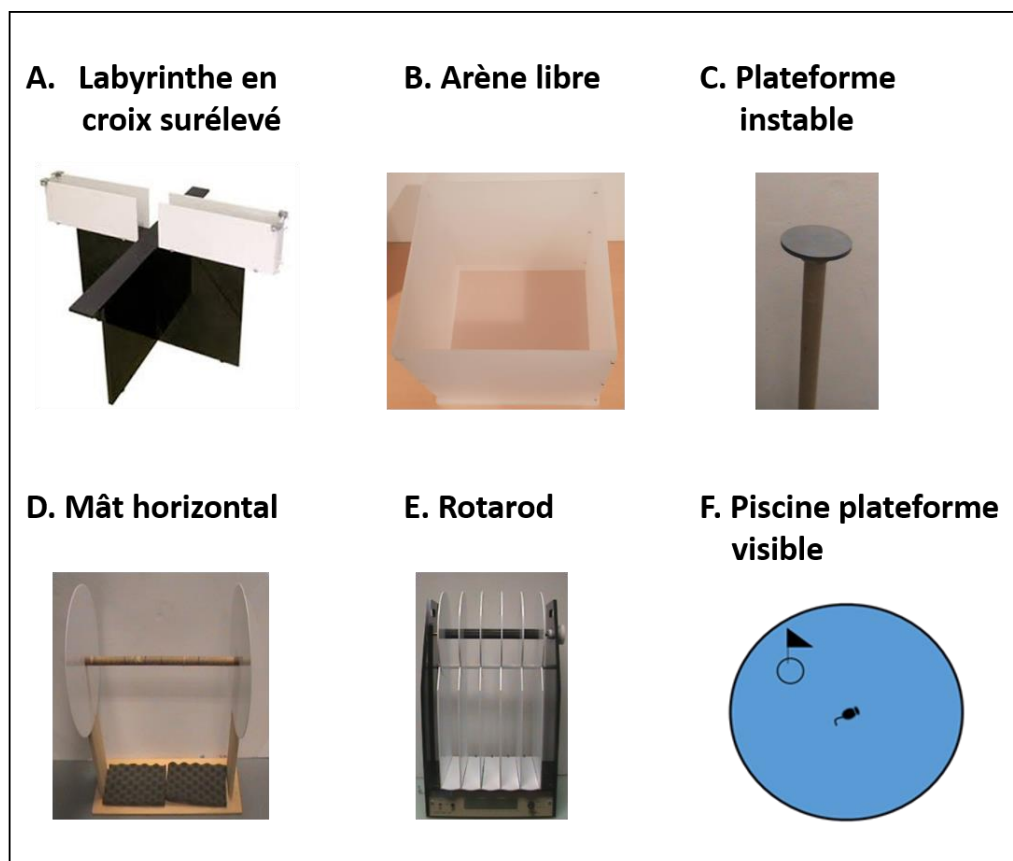


Figure 9 : Tests comportementaux de contrôle de l'état des souris.

A, B, C, D, E : Tests de contrôles sensorimoteurs du protocole SHIRPA.
F : Test visuomoteur par la piscine de Morris en version indicée.

d. Analyses et statistiques

Les analyses des données obtenues via le logiciel de tracking SMART (Bioseb) ont été effectuées à l'aide de l'outil Navigation Analysis Tool (NAT) développé par Jarlier et al (2013). Les études statistiques ont été réalisées à l'aide des logiciels Statview et Statistica. Pour les scores à valeurs répétées, des Anovas à mesures répétées sur plusieurs sessions ont été utilisées afin de tester les effets des facteurs groupe (génotype ou âge), sessions et de l'interaction groupesXsessions. Pour les scores simples (pas de répétition à travers sessions) ce sont les tests de Mann-Whitney ou de Kruskal-Wallis qui ont été utilisés selon le nombre de groupes à comparer.

3. Recherche d'un protocole de Starmaze adapté.

La flexibilité comportementale peut être évaluée de différentes façons chez le rongeur : soit par des tâches dites de changement de stratégie (« strategy-shifting » en anglais) soit par des tâches d'inversion d'apprentissage (« reversal learning » en anglais) (Brady & Floresco, 2015). Dans le premier cas, le sujet doit supprimer la première stratégie apprise pour réussir la tâche et la remplacer par une nouvelle stratégie plus efficace. Dans le second cas, le sujet doit inverser la règle apprise, c'est-à-dire qu'il doit changer l'association stimulus-réponse qu'il a appris. Dans les tests de navigation, la flexibilité est souvent testée par des phases dites d'inversion. Par exemple en piscine de Morris, le protocole est organisé en deux phases : après une première phase d'apprentissage dans laquelle la position de la plateforme est fixe, celle-ci est déplacée dans un endroit différent lors d'une deuxième phase (Eichenbaum et al., 1990; Morice et al., 2007).

Ce principe d'inversion aurait pu être adapté au Starmaze en changeant la position de la plateforme en cours de protocole. Cependant, j'ai choisi une autre option. L'organisation du Starmaze sous forme d'allées permet de bloquer une partie des différents chemins que peut utiliser la souris pour atteindre un même point. Ainsi, lorsque la souris a appris la localisation de la récompense, il est possible de la forcer à changer de stratégie pour rejoindre celle-ci en bloquant le chemin qu'elle a appris à suivre. Cela permet d'éviter la confusion que pourrait induire un changement de position de la plateforme dans l'interprétation des résultats, entre l'évaluation de la flexibilité et l'évaluation d'un nouvel apprentissage. Ainsi, plutôt que de faire une phase d'inversion avec un changement de position de plateforme, j'ai opté pour une phase de barrage imposant un changement de chemin pour atteindre la plateforme qui restait donc à

la même position. Je me suis donc positionné dans une tâche de changement de stratégie plus que dans une tâche d'inversion de règle.

J'ai testé trois protocoles différents sur des souris C57BL/6 de 3 mois. Ces trois protocoles se sont déroulés en deux phases : une phase d'apprentissage pendant laquelle le chemin de « droite » était fermé, suivie d'une phase de barrage où le premier chemin appris était bloqué et où le chemin de droite était ouvert (voir Figure 10). Ce protocole en deux « chemins » avait un triple objectif. Le premier était donc de pouvoir tester la flexibilité à changer de chemin pour atteindre la plateforme. Le deuxième était de conserver la séquence de 3 virages qui a été montrée comme étant efficace pour évaluer la mémoire de type épisodique. Le troisième était d'accélérer l'apprentissage des souris en limitant le nombre d'allées qu'elles peuvent explorer dans le Starmaze (afin de raccourcir le protocole).

Les trois protocoles testés différaient par la durée de la phase d'apprentissage, le nombre d'essais par jour ou la position des murs bloquant les chemins.

a. Analyse et interprétation des résultats.

Deux critères d'apprentissage lors de la première phase ont été définis afin de sélectionner les souris dont les performances dans la phase barrage seraient prises en compte. Dans tous les cas, la souris doit avoir réussi au moins 80% de ses essais sur la dernière journée de la phase d'apprentissage dont la durée était définie en début d'expérience. Les deux critères varient dans la définition de la réussite d'un essai. Dans le critère drastique, que nous appellerons Critère n°1, un essai est considéré réussi lorsque la souris rejoint la plateforme directement (i.e. en passant par le nombre minimum d'allées). Ce premier critère a été mis en place avant le début du premier protocole et devait nous servir de critère de références pour évaluer la qualité du protocole choisi : notre objectif était d'obtenir un pourcentage de 90% de souris contrôles qui aient appris la tâche en fin de phase d'apprentissage afin d'avoir un maximum de souris à exploiter en phase barrage. Cependant, cela n'a jamais été le cas dans les 3 protocoles que nous avons testés. Plutôt que de multiplier les protocoles jusqu'à atteindre ce taux de réussite nous avons donc décidé de mettre en place un critère moins drastique dans la définition de la réussite d'un essai que nous appellerons critère n°2.

Dans le Critère n°2, un essai est considéré réussi lorsque la souris rejoint la plateforme en ne commettant pas plus d'une erreur d'allées (i.e. rejoint la plateforme en passant par le nombre minimum d'allées ou le nombre minimum plus 1). Ainsi, en appliquant ce nouveau critère d'apprentissage, nous avons pu déterminer quel était le meilleur protocole.

b. Protocole 1

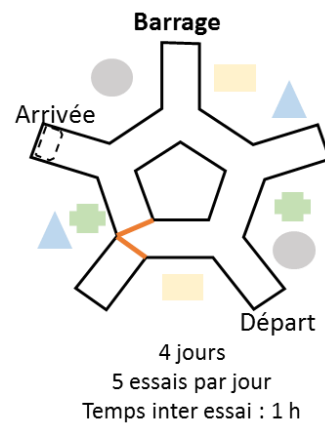
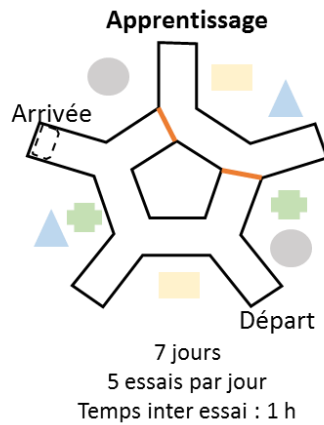
Dans ce protocole, la phase d'apprentissage se déroule sur 7 jours consécutifs. Chaque jour, les 10 souris utilisées réalisaient 5 essais (temps inter-essai de 1h) (Figure 10A) soit un nombre d'essais total de 35 pour l'apprentissage. Cette phase d'apprentissage était ensuite suivie d'une phase de barrage de 4 jours avec 5 essais par jour. Dans cette phase de barrage, les murs permettant de bloquer le chemin appris étaient positionnés de telle sorte que la souris ne pouvait les voir qu'au dernier moment (Figure 10A).

Avec ce premier protocole, nous avons obtenu un taux d'apprentissage de 80% avec le Critère n°1 (8/10 souris) et de 90% avec le Critère n°2 (9/10 souris) (Figure 11A).

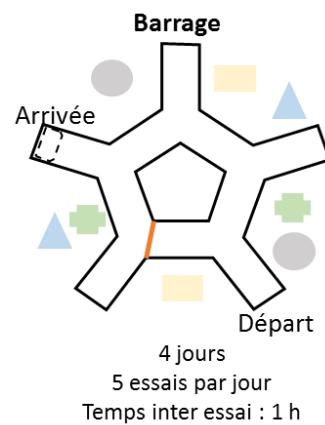
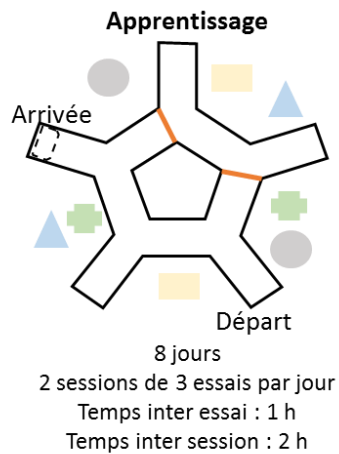
Les performances de ces 9 souris ont été étudiées lors de la phase de barrage. Parmi ces 9 souris, 2 avaient appris le nouveau chemin au quatrième jour, en appliquant le Critère n°2. Dès le deuxième jour, les performances des souris se sont nettement améliorées, passant d'une moyenne de 12,6 allées visitées au jour 1 à 7,1 au jour 2 (Figure 11A). Cela montre qu'à 3 mois, les souris C57BL/6 ne semblent pas avoir de problème de flexibilité, leur performance s'améliorant chaque jour. N'étant intéressé que par l'évaluation de la flexibilité et non un deuxième apprentissage, nous ne cherchions pas à avoir un taux de réussite maximal en fin de phase de barrage. Nous souhaitions simplement observer une amélioration des performances au cours de cette phase.

Avec ce protocole, nous avons donc obtenu un pourcentage d'apprentissage de 80% (en fin de phase d'apprentissage) chez des souris de 3 mois pour une durée de test de 11 jours (7 jours d'apprentissage + 4 jours de barrage). N'ayant pas atteint notre objectif de 90%, nous avons donc essayé d'améliorer ce pourcentage tout en essayant de limiter l'augmentation de la durée de passation du protocole.

A. Protocole 1



B. Protocole 2



C. Protocole 3

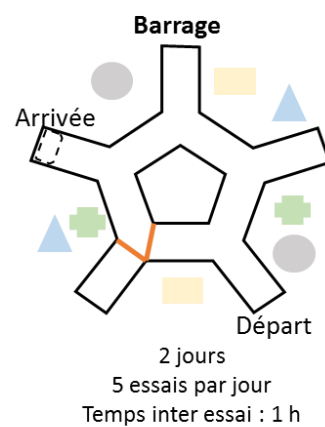
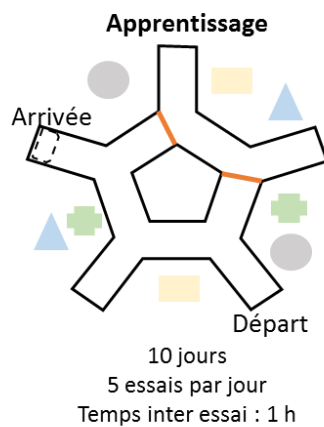


Figure 10 : Les trois protocoles de Starmaze testés.

Ceux-ci diffèrent par la durée des phases et/ou le nombre d'essais par jour (indiqué sous les schémas) ainsi que par le positionnement des murs (représentés en orange) lors de la phase de barrage.

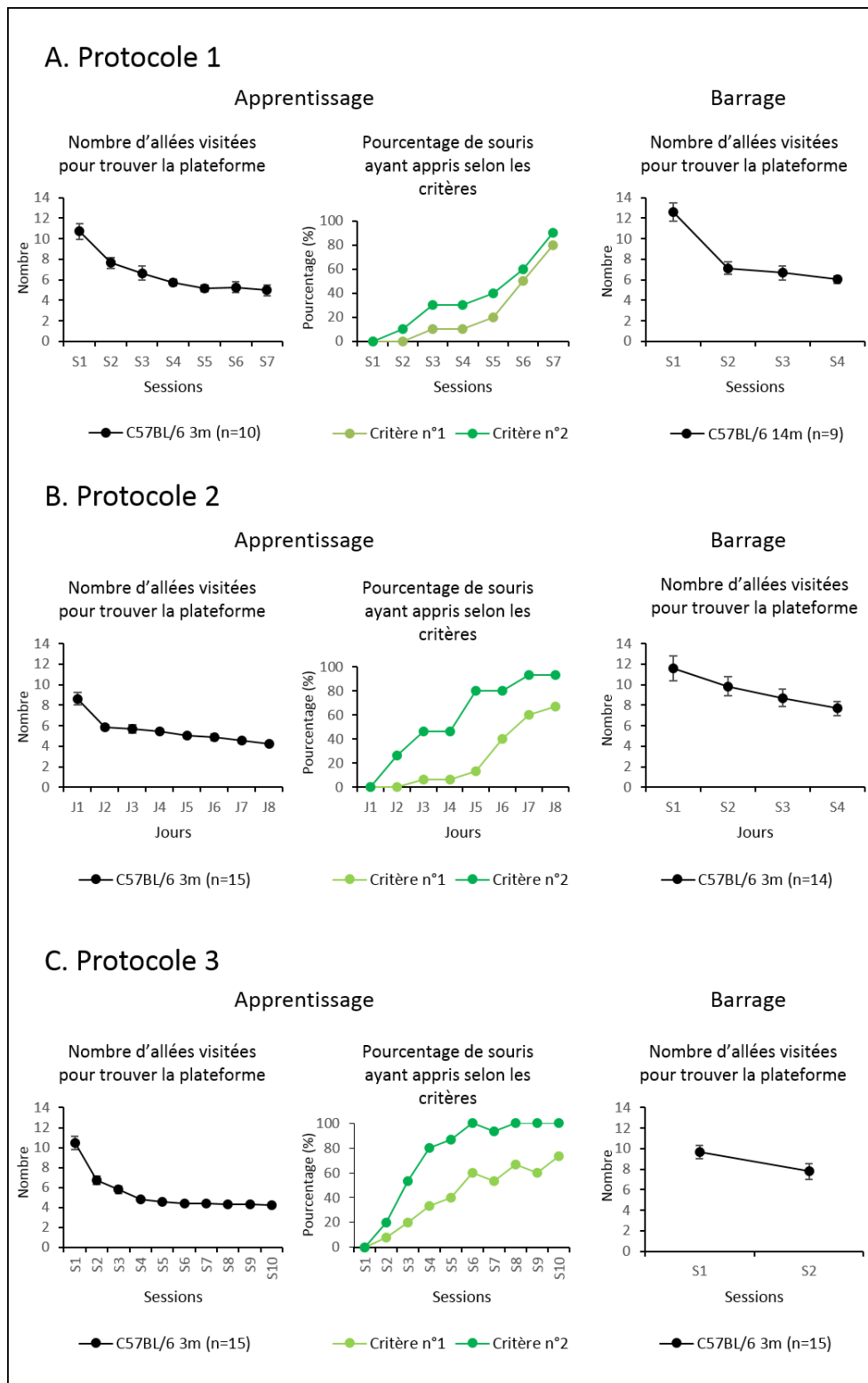


Figure 11 : Résultats obtenus sur des souris contrôles dans trois protocoles de Starmaze différents.

Le critère 1 avait été défini avant le début des expériences.

Le critère 2 a été défini suite aux résultats de ces trois expériences et appliqué a posteriori

c. Protocole 2

Afin d'essayer d'améliorer le pourcentage d'apprentissage de nos souris, nous avons décidé d'augmenter le nombre d'essais d'apprentissage. 6 essais ont été réalisés par jour pendant 8 jours, répartis en 2 sessions de 3 essais (Figure 10B). Ainsi les souris avaient 48 essais d'apprentissage, ce qui a permis de se rapprocher du nombre d'essais (50) réalisé dans une étude précédente (Fouquet et al., 2011). Le test de barrage est resté inchangé en nombre de jours et d'essais. Cependant, la position du mur bloquant le chemin appris a été modifiée afin que les souris puissent voir le mur dès l'intersection et éventuellement anticiper cette fermeture.

Avec ce protocole, nous avons obtenu un pourcentage d'apprentissage de 66,6% (10/15 souris) avec le Critère n°1 et 93,7% avec le Critère n°2 (14/15 souris) au jour 8 (Figure 11B).

Au cours de la phase de barrage, la progression des souris est plus lente que lors du premier protocole testé (Figure 11B). Parmi les 14 souris ayant atteint le Critère n°2, 14,3% (2/14 souris) ont appris le nouveau chemin au quatrième jour de barrage selon le Critère n°1, 35,7% (5/14 souris) selon le Critère n°2.

Contrairement à nos attentes, le pourcentage d'apprentissage des souris au dernier jour a été réduit avec ce deuxième protocole en prenant en compte le Critère n°1. Cependant, en considérant le Critère n°2, notre taux d'apprentissage est augmenté. Le nombre d'essai plus élevé et/ou la réalisation de la tâche sur l'ensemble de la journée ont ainsi clairement eu un impact négatif sur l'apprentissage optimal (Critère n°1). Cependant, avoir un nombre d'essai total d'apprentissage plus important (48 au lieu de 35) semble améliorer la capacité d'apprentissage partiel (Critère n°2).

Comme nous n'avions pas atteint notre objectif avec le critère n°1, nous avons donc décidé de revenir à un maximum de 5 essais par jour sur une plage horaire restreinte en augmentant le nombre de jours d'apprentissage.

d. Protocole 3

Dans ce troisième protocole, la durée de la phase d'apprentissage a été allongée pour un nouveau total de 10 jours avec 5 essais par jour, soit un nombre total d'essais d'apprentissage de 50. Afin de compenser cet allongement de la phase d'apprentissage, nous avons réduit la phase de barrage à 2 jours (Figure 10C).

Avec ce protocole, 73,3% des souris C57BL/6 de 3 mois (11/15) ont atteint le Critère n°1 au dixième jour d'apprentissage. Le Critère n°2 est quant à lui atteint par 100% des souris (Figure

11C). La phase de barrage de 2 jours a été trop courte pour être concluante, les souris ne s'améliorant que très peu entre les jours 1 et 2.

e. Bilan des protocoles testés et protocole choisi

Dans les 3 protocoles testés, le meilleur taux d'apprentissage obtenu selon le Critère n°1 est de 80% avec le premier protocole.

Ce critère « drastique » limitant trop le nombre de souris pouvant être prises en compte dans la phase de barrage, nous avons décidé de prendre en compte le Critère n°2 pour la suite des expériences.

Ainsi, avec ce Critère n°2, le pourcentage d'apprentissage au dernier jour est de 100% dans le protocole 3 au dixième jour (Tableau 1). Nous avons donc choisi de conserver le nombre de 5 essais par jour du protocole 3.

Dans ce protocole 3, le taux de 100% est déjà atteint de façon stable à partir du huitième jour. Nous avons donc décidé de limiter la phase d'apprentissage à 8 jours.

Le temps inter-essai des trois protocoles comparés était de 1h. En prévision des contraintes liées à une étude pharmacologique (voir troisième partie des résultats expérimentaux), nous avons décidé de tester un temps inter-essai réduit à 30 minutes. En comparant les études réalisées avec des souris C57BL/6 de 14 mois (voir partie suivante), nous n'avons pas observé de différence sur la qualité d'apprentissage entre un temps inter-essai de 30 minutes ou d'1 heure. Nous avons donc conservé ce temps pour les études suivantes ce qui nous a permis de réduire à nouveau la durée de passation du test.

Deux jours étant insuffisants pour que la phase de flexibilité soit concluante, nous sommes revenus pour cette partie aux conditions du protocole 2. La phase de barrage a été fixée à 4 jours avec 5 essais par jour et une fermeture de chemin visible par la souris dès l'intersection (Figure 12).

Tableau 1 : Bilan des pourcentages d'apprentissage obtenus avec les trois protocoles testés suivant les deux critères définis

Protocole testé	Nombre d'essais Apprentissage	Apprentissage Critère n°1 Dernier jour	Apprentissage Critère n°2 Dernier jour	Barrage Critère n°1	Barrage Critère n°2
Protocole 1	35	80%	80%	25%	25%
Protocole 2	48	66,6%	93,7%	14,3%	35,7%
Protocole 3	50	73,3%	100%	Non concluant	Non concluant

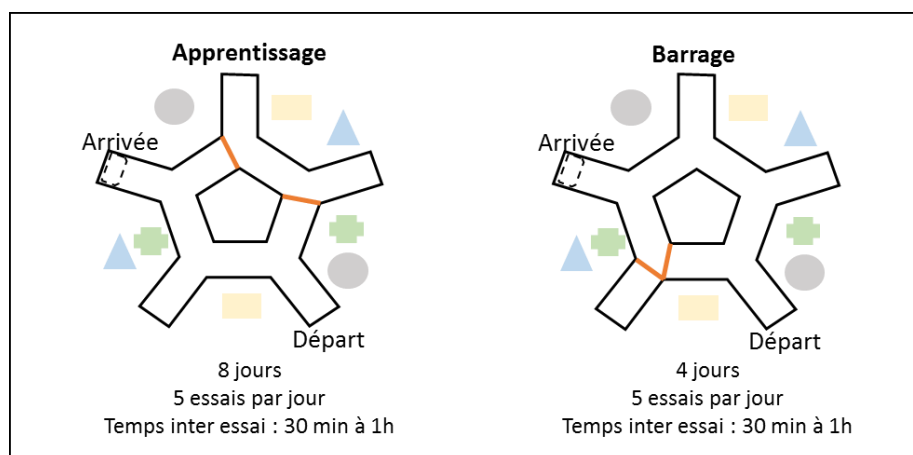


Figure 12 : Protocole de Starmaze défini

4. Définition, adaptation et création de nouveaux scores d'évaluation

Les paramètres comportementaux extraits des tâches de navigation dans le Starmaze étaient jusqu'à présent essentiellement adaptés à l'évaluation de la mémoire (Bellassen et al., 2012; Fouquet et al., 2011). Afin d'évaluer les fonctions exécutives, il était nécessaire de définir/calculer de nouveaux scores. Par ailleurs, il était aussi nécessaire d'adapter certains scores de mémoire existant (Rondi-Reig, 2006; Rondi-Reig et al., 2005) au nouveau protocole mis en place (labyrinthe réduit). Dans la suite, je propose un ensemble de nouveaux scores pour évaluer l'apprentissage et la mémoire et certaines fonctions exécutives.

a. Scores de mémoire

i. Pourcentage d'essais en trajectoire directe et score de localisation

Dans mon étude, l'utilisation d'un Starmaze tronqué rend l'utilisation du score de trajectoire directe utilisée dans l'étude de Fouquet et al (2011) moins pertinent. En effet, ce score évalue la capacité de la souris à utiliser la trajectoire optimale pour rejoindre la plateforme. Or dans le Starmaze complet, la souris peut rejoindre la plateforme par un chemin long ce qui peut réduire considérablement ce score de trajectoire directe. Dans notre cas, la souris passe forcément par le chemin court, ce qui réduit la variabilité possible de ce score. Afin de compenser la perte d'exploitation de ce score, nous nous sommes intéressés au pourcentage d'essais réalisés avec une trajectoire directe. Ce score, calculé par session, est similaire au critère d'apprentissage n°1 défini précédemment et permet d'évaluer le nombre de souris ayant parfaitement appris la tâche.

Le score de localisation défini dans la même étude (Fouquet et al., 2011) est lui conservé. Ce score évalue la capacité de la souris à se situer dans le labyrinthe à chaque intersection. Il se calcule en prenant en compte le choix de la souris à chaque intersection : si celle-ci tourne du côté la rapprochant de la plateforme, un score de 100 est attribué, sinon 0. Le score de localisation est la moyenne de ces scores de 100 ou 0 sur chacune des intersections d'un essai.

ii. Choix au premier virage

Le choix au premier virage est calculé sur l'ensemble d'une session (5 essais). Il correspond au pourcentage d'essais avec choix correct à la première intersection. Le choix est considéré correct lorsque la souris tourne dans la direction qui la rapproche de la plateforme.

Ce score est intéressant pour tester à la fois la mémoire et la flexibilité. Pendant la phase d'apprentissage, la souris doit apprendre à tourner du même côté au premier virage pour rejoindre la plateforme le plus vite possible. En fin d'apprentissage réussi, on s'attend donc à un pourcentage de choix correct au premier virage de 100% indépendamment de la suite de la trajectoire. Ce paramètre s'apparente à l'évaluation d'un comportement de stimulus-réponse et pourrait permettre d'évaluer la mémoire non déclarative.

iii. Score de répétition et score de rappel de trajectoire

Les scores de répétition et de rappel de trajectoire ont été imaginés afin d'évaluer la mémoire de séquence à « court » terme (entre 30 et 60 min ; score de répétition) et à long terme (d'un jour à l'autre ; score de rappel).

Ces deux scores sont calculés selon la même méthode, seuls les essais pris en compte pour le calcul diffèrent.

La méthode se base sur la comparaison de la séquence d'allées visitées entre deux essais : la première séquence est appelée séquence de référence, la seconde séquence à comparer. Chaque allée du Starmaze est numérotée de 1 à 10 (Figure 13). La comparaison des deux séquences est effectuée par groupe de deux allées consécutives. En se basant sur l'enchaînement des allées visitées dans la séquence de référence, on attribuera un score de 100 ou de 0 à chaque duo d'allées si ceux-ci sont reproduits dans le même ordre dans la séquence à comparer.

Prenons un exemple. Admettons que la séquence de référence est 1-10-9-8-7 et la séquence à comparer est 1-10-10-9-8-7. On découpe la séquence de référence en groupe de 2 allées soit 1-10, 10-9, 9-8, 8-7 pour déterminer les choix faits à chaque intersection. On compare ensuite avec la séquence suivante pour voir si les mêmes choix sont réalisés aux mêmes intersections. Dans notre exemple, 1-10 est reproduit, on attribue donc un score de 100 pour ce duo. Bien que 10-9 soit également reproduit, on attribuera ici un score de 0 car, le premier duo incluant l'allée 10 est 10-10. Le premier choix effectué en sortie d'allée 10 n'est donc pas le même dans la deuxième séquence. 9-8 et 8-7 sont eux reproduits dans le même ordre et chacun des duos se voit donc attribuer un score de 100. Afin de calculer le score final, on somme les scores obtenus

pour chaque duo puis l'on divise ce score par le nombre de duo de la séquence de référence. Dans notre exemple, nous obtenons donc un score de $(100+0+100+100)/4 = 75$.

Le score de répétition est calculé sur deux essais consécutifs lors d'une même session. Pour une session donnée, nous pouvons donc moyenner 4 scores de répétitions : E1-E2, E2-E3, E3-E4, E4-E5.

Ce score n'est calculé qu'à partir du quatrième jour d'apprentissage. En effet, lors des trois premiers jours, la souris est encore loin d'optimiser sa séquence d'allées pour rejoindre la plateforme. Or, l'objectif du score de répétition reste d'évaluer la capacité de la souris à reproduire une séquence lui permettant de rejoindre la plateforme le plus efficacement possible, celui-ci n'a donc pas d'intérêt dans les cas où la souris n'a pas encore appris la tâche.

De plus, lorsque la souris n'atteint pas la plateforme à un essai, le score de répétition impliquant cet essai est nul.

Pour le score de rappel, la comparaison s'effectue entre la séquence de référence du jour N et la séquence du premier essai du jour N+1. La séquence de référence du jour N est la séquence la plus reproduite au cours des 5 essais effectués. En cas d'égalité entre deux séquences, c'est la première reproduite qui est choisie.

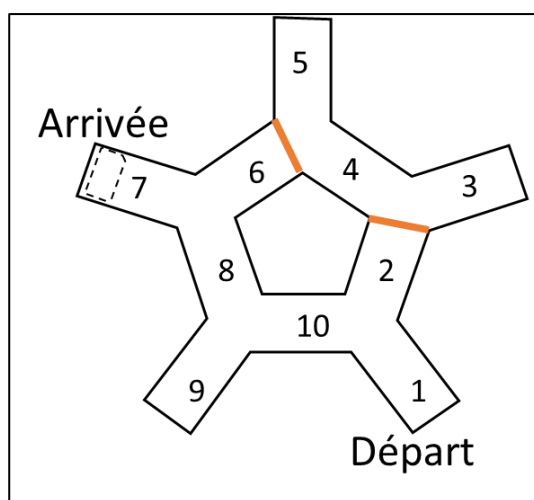


Figure 13 : Numérotation des allées dans le Sarmaze

iv. Tableau récapitulatif des scores de mémoire et du type de mémoire testée.

Score de mémoire	Type de mémoire évaluée
Nombre d'allées visitées, Distance parcourue, Temps mis pour trouver la plateforme par session/jour	Apprentissage
Score de localisation, Pourcentage d'essai en trajectoire directe	Apprentissage de la séquence optimale
Choix au premier virage	Apprentissage de type Stimulus-Réponse
Score de répétition	Mémoire de séquence à court terme (30 à 60 minutes)
Score de rappel	Mémoire de séquence à long terme (> 15h)

b. Score de fonctions exécutives

i. Mémoire de travail : nombre de revisites des allées périphériques fausses.

Afin d'évaluer la mémoire de travail à l'aide du Starmaze, nous nous sommes inspirés de paramètres d'évaluation déjà existant dans des tâches de mémoire spatiale chez la souris. C'est notamment le cas dans le labyrinthe radial à 8 bras ou plus. Dans ce test, la mémoire de travail est évaluée en comptabilisant le nombre de réentrées dans les bras ne contenant pas de récompense (Beatty et al., 1984).

Dans le Starmaze réduit que nous utilisons, nous avons donc décidé de comptabiliser le nombre de revisites des allées périphériques ne contenant pas la plateforme. Pour un départ en bras 1 et une arrivée en 7 (Figure 13), nous considérons comme allées périphériques fausses les allées 1-2-9-6.

ii. Planification/Temps d'initiation : temps de sortie du bras de départ

Afin d'évaluer la planification, nous avons essayé de nous inspirer de l'étude de Tengen et al (2015) réalisée chez l'homme. Dans cette étude, le temps de planification est défini comme le temps mis par le sujet pour commencer à se déplacer après être entré dans le labyrinthe. L'adaptation de ce score chez la souris a nécessité quelques ajustements. En effet, lorsque la souris est placée dans le Starmaze, le côté aversif de l'eau fait que la souris ne reste pas immobile. On ne peut donc pas utiliser un temps de mise en mouvement de la souris. Nous avons donc choisi de prendre en compte le temps de sortie du bras de départ.

Par ailleurs, dans l'étude de Tengen et al (2015), le sujet a une vision globale du labyrinthe (labyrinthe 2D tracé au sol) et peut donc planifier son trajet dès le premier essai (Tengen et al., 2015). Dans le Starmaze, la souris n'a pas cette possibilité d'anticiper son trajet. C'est pourquoi nous avons décidé de mesurer ce temps de sortie du bras de départ uniquement lors des essais optimisés de la dernière session d'apprentissage de la souris. Ainsi, on peut supposer que la souris a assez connaissance du labyrinthe pour anticiper son trajet. L'essai est considéré optimisé si la souris atteint la plateforme sans revisiter une allée au cours du chemin emprunté. Cette condition nous permet de ne prendre en compte que les temps de planification correcte. Par ailleurs, afin d'éviter un biais de calcul lié à des nombres d'essais optimisés différents entre les souris au cours de cette session (entre 0 et 5), nous avons décidé de mesurer ce paramètre lors du premier essai optimisé et lors du dernier optimisé. Ainsi, nous ne gardons qu'une seule valeur par individu.

iii. Flexibilité : performance en phase barrage.

Afin d'étudier la flexibilité et l'inhibition, nous nous sommes intéressés aux performances des souris lors de la phase de barrage.

Différents paramètres ont été mesurés lors de cette phase : le nombre d'allées visitées et la distance parcourue pour rejoindre la plateforme, le choix au premier virage et la persistance à vouloir emprunter le chemin habituel en mesurant le temps passé près de l'obstacle ainsi que le nombre d'entrée dans la zone près de l'obstacle.

iv. Tableau récapitulatifs des scores et des fonctions exécutives testées.

Score	Fonction exécutive évaluée
Nombre de revisite des allées périphériques fausses	Mémoire de travail
Temps de sortie du bras de départ	Temps d'initiation
Performance en phase de barrage (Distance, nombre d'allée)	Flexibilité

c. *Sélection des scores pertinents*

Avant d'utiliser ces nouveaux scores pour comparer différents modèles de souris, il était important de s'assurer de la capacité de ces scores à évaluer des fonctions de manière stable au travers de différents protocoles. Nous avons donc testé la robustesse de ces scores au sein d'une population contrôle, en effectuant des tests de reproductibilité. Afin de valider la pertinence des scores proposés pour évaluer différentes fonctions, nous avons également testé la possible redondance des scores entre eux.

i. Redondances des scores.

Afin d'évaluer la redondance des scores d'évaluation, des études de corrélation ont été réalisées. Pour ces études de corrélations, seules les performances des souris contrôles ont été prises en compte. Ainsi, en réalisant des matrices de corrélations, des scores redondants ont pu être déterminés. Dans les scores d'apprentissage, il a ainsi été constaté que la distance parcourue, le temps mis et le nombre d'allées visitées pour trouver la plateforme étaient corrélés. Un deuxième groupe de scores redondants a pu être identifié : le score de localisation, le score de trajectoire directe et le pourcentage d'essai en trajectoire directe par session.

Dans le premier groupe, nous avons choisi de conserver la distance parcourue pour trouver la plateforme. Ce score est un paramètre classique d'évaluation dans les études de navigation et il peut être utilisé dans la plupart des tests, à l'inverse du nombre d'allées visitées par exemple qui est spécifique d'un labyrinthe à intersection. Par ailleurs, la distance parcourue pour trouver la plateforme est indépendante de la vitesse de nage dans les essais où la plateforme est trouvée

à l'inverse du temps mis. Or, lors de certaines études, la vitesse moyenne de nage des groupes comparés peuvent être différentes. La distance parcourue est donc le score le plus pertinent dans ce premier groupe.

Dans le second groupe, le score retenu est le score de localisation. En effet, ce score est moins impacté par l'utilisation d'un Starmaze réduit que le score de trajectoire directe, et il reste plus fin que le pourcentage d'essai en trajectoire directe.

ii. Robustesse des scores.

En parallèle de l'élimination de scores par redondances, un critère de robustesse a également été pris en compte.

La robustesse des scores a été mesurée en testant leur reproductibilité. Pour cela, nous avons comparé les performances de souris contrôles du même âge issus de lot différents. Comme nous le verrons dans la partie suivante, différents modèles de souris ont été testés dans notre protocole expérimental de Starmaze. Parmi les souris contrôles, nous avons utilisés au cours des différentes études des souris C57BL/6 de 6 et 14 mois ainsi que des souris ApoE3 de 6 mois. Différents lots de souris ont été utilisés : 3 lots de souris ApoE3 de 6 mois, 1 lot de souris C57BL/6 de 6 mois et deux lots de souris C57BL/6 de 14 mois.

Nous avons donc comparé les performances des souris des différents lots et par catégorie d'âge. Ainsi, les performances des souris ApoE3 et C57BL/6 de 6 mois ont été comparées entre elles, ainsi que les performances des souris C57BL/6 de 14 mois entre elles. Les comparaisons ont été effectuées à l'aide de différents tests statistiques en fonction des besoins et des comparaisons à réaliser : Mann Whitney, Kruskal Wallis et Anova à mesure répétées.

Si la comparaison des différents lots de souris pour un score donnait une différence significative, le score était alors considéré comme non robuste et éliminé.

Par exemple, dans le temps d'initiation, lorsque l'on prenait en compte le dernier essai optimisé de la dernière session d'apprentissage, les performances de souris ApoE3 variaient significativement d'un lot à l'autre (Mann-Whitney, $p < 0,05$). Ce n'était pas le cas si l'on considérait le dernier essai optimisé. C'est donc le temps d'initiation au dernier essai optimisé qui a été sélectionné.

Sur le même principe, le score de rappel a lui été éliminé (Anova mesures répétées, effet groupe, $p < 0,05$).

iii. Les scores d'évaluation choisis.

Après analyses de redondances et de robustesse des scores nous avons donc retenus 4 scores pour évaluer la mémoire et l'apprentissage et 2 scores pour évaluer les fonctions exécutives dans le Starmaze.

Les quatre scores de mémoire/apprentissage retenus sont la distance parcourue pour trouver la plateforme, le score de localisation, le choix au premier virage et le score de répétition.

Pour les fonctions exécutives, le temps de sortie du bras de départ au dernier essai optimisé ainsi que le nombre de revisites des allées périphériques fausses ont été conservés.

Tous ces scores ont l'avantage d'être mesurés sur la phase d'apprentissage.

Score	Fonction évaluée
Distance parcourue pour trouver la plateforme	Apprentissage
Score de localisation	Apprentissage de la séquence optimale
Choix au premier virage	Apprentissage de type Stimulus-Réponse
Score de répétition	Mémoire de séquence à court terme (30 à 60 minutes)
Nombre de revisite des allées périphériques fausses	Mémoire de travail
Temps de sortie du bras de départ	Temps d'initiation
Performance en phase de barrage (Distance, nombre d'allées)	Flexibilité/Inhibition

Tableau 2: Récapitulatif des scores sélectionnés pour l'analyse des fonctions cognitives dans le Starmaze

II. Evaluation cognitive de trois modèles de souris à l'aide de test de navigation

1. Problématique

Notre objectif était d'évaluer les performances mnésiques et exécutives à l'aide de tests de navigation chez trois modèles de souris. Un modèle de forme familiale de la maladie d'Alzheimer, un modèle de facteur de risque génétique de la forme sporadique de la maladie d'Alzheimer et un modèle de vieillissement normal. Ainsi, nous souhaitions évaluer les déficits caractéristiques de chacun des modèles.

2. Matériels et Méthodes

a. *Souris*

Différentes lignées de souris ont été utilisées pour ce projet. Nous n'avons travaillé qu'avec des souris mâles. Les souris sont élevées en groupe de 4 à 5 animaux. Une semaine avant le début des tests, les souris sont séparées et placées en cage individuelle contenant sciure et nid végétal. Les souris ont accès à l'eau et la nourriture *ad libitum*.

Les souris sont hébergées dans notre animalerie, une pièce tempérée (20 +/- 2°C) placées sous cycle jour/nuit de 12 heures avec lumière de 8h à 20h.

i. Modèle APPPS1

12 souris Thy1.APPmutxPS1M146L (APPPS1) comme décrit dans Blanchard et al (2003) et 12 souris C57BL/6 (Sanofi transgenic line) de chez Charles River ont été utilisés. Toutes les souris sont nées la même semaine et ont été testées à l'âge de 14,5 mois (63 semaines). Ces souris sont arrivées une semaine avant le début des tests dans notre animalerie en provenance de l'animalerie de Sanofi-Aventis à Chilly-Mazarin.

2 souris APPPS1 ont été exclues des résultats suite à des problèmes observés lors des tests comportementaux de contrôle.

ii. Modèle de vieillissement normal comme facteur de risque.

15 souris C57BL/6JRj de 6 mois (25 semaines) et 15 souris C57BL/6JRj de 14 mois (62 semaines) au début des tests ont été utilisées. Ces souris sont arrivées en provenance de chez Janvier 2 semaines avant le début des tests.

iii. Modèle facteur de risque ApoE4

2 lots de souris ApoE3 et ApoE4 mâles ont été utilisés. Ces souris ont été achetées chez Taconic. Elles sont arrivées à l'âge de 11 ou 12 semaines dans notre animalerie où elles ont été élevées jusqu'à avoir l'âge d'intérêt pour nos expériences. Au total, 59 souris ont effectués les tests. Un premier lot de 15 souris ApoE3 et 14 souris ApoE3 a été testé à partir de 22 semaines. Ce premier lot a aussi servi pour l'étude longitudinale qui sera présentée dans la quatrième partie. Le deuxième lot était constitué de 15 souris ApoE3 et 15 souris ApoE4 qui ont été testées à partir de 25 semaines. Au total, 30 souris ApoE3 et 29 souris ApoE4 ont été testées.

1 ApoE3 et 1 ApoE4 ont été exclues des résultats suite à des problèmes révélés lors des tests contrôles.

b. Tests comportementaux contrôles

Chaque lot de souris a effectué le protocole SHIRPA en début d'expérience et le test de piscine de Morris avec plateforme visible en fin d'expérience comme décrit dans la première partie.

c. Tests cognitifs

i. Starmaze

Le Starmaze est identique à celui décrit dans la première partie.

Le protocole utilisé est celui décrit dans la Figure 12 : une phase d'apprentissage de 8 jours avec 5 essais par jour suivi d'une phase de barrage de 4 jours avec 5 essais par jour.

Le temps inter-essai pour l'étude concernant les APPPS1 était de 1 heure. Pour les études sur les souris vieillissantes et les ApoE3/E4 celui-ci était de 30 minutes.

ii. Y-maze aquatique

Un test de Y-maze aquatique a été utilisé pour tester la flexibilité chez le modèle de vieillissement normal ainsi que chez le modèle de facteur de risque. Ce Y-maze est constitué de 3 bras de 50 cm de long, 10 cm de largeur et 30 cm de haut.

Il est rempli avec 12 cm d'eau rendue opaque par un colorant non nocif (Accuscan OP 301).

Une plateforme circulaire (9 cm de diamètre) est placée 1 cm sous la surface de l'eau.

Le protocole utilisé est inspiré de celui utilisé par Trinh et al (2012).

Le premier jour, 4 sessions de 5 essais sont effectuées. Le temps inter-sessions est de 7 à 10 minutes. Les cinq essais d'une même session sont effectués consécutivement. A chaque essai, la souris est placée à l'extrémité du bras de départ. Elle a 20 secondes maximum pour arriver à l'intersection et faire son choix. Si elle fait le bon choix, la souris est récupérée directement sur la plateforme et replacée au point de départ. Si elle fait le mauvais choix, la souris est bloquée dans le bras à l'aide d'une porte pendant 10 à 15 secondes puis est replacée au point de départ pour l'essai suivant. A la fin de chaque session, la souris est placée dans une cage contenant une serviette afin de se sécher en attendant la session suivante.

Le lendemain, la souris réalise 1 première session de test de mémoire. La plateforme est située du même côté que la veille. Si la souris réussit au moins 4 essais sur 5, elle effectuera alors 6 sessions d'inversion de règle. Le protocole est le même que pendant la phase d'apprentissage mais la plateforme est changée de côté (Figure 14).

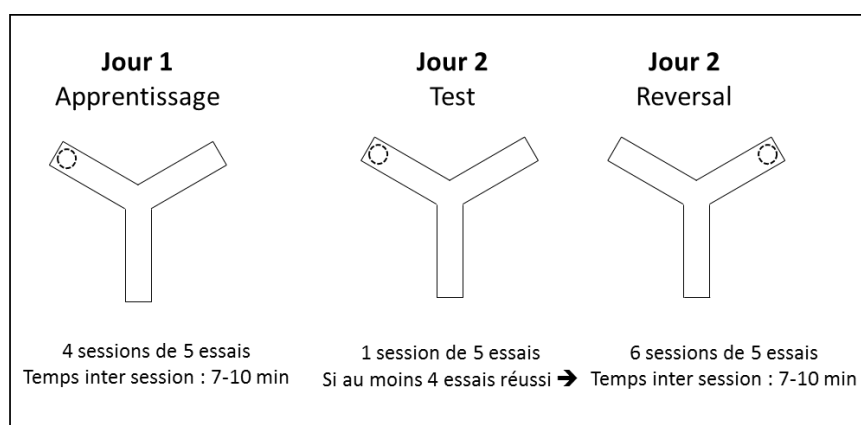


Figure 14 : Protocole de Y-maze aquatique

iii. Enchaînement des tests

Les souris APPPS1 ont effectué les tests dans l'ordre suivant : Protocole SHIRPA, Starmaze, Piscine avec plateforme visible.

Les souris C57BL/6 vieillissantes et les souris ApoE3/E4 ont effectué l'enchaînement suivant : Protocole SHIRPA, Starmaze, Y-maze, Piscine avec plateforme visible.

d. Analyses statistiques

Les analyses des données obtenues via le logiciel de tracking SMART (Bioseb) ont été effectuées à l'aide de l'outil Navigation Analysis Tool (NAT) développé par Jarlier et al (2013). Les études statistiques ont été réalisés à l'aide des logiciels Statview et Statistica.

3. Résultats

a. Evaluation mnésique.

La phase d'apprentissage du Starmaze a révélé un déficit mnésique du modèle APPPS1 de 14 mois comparé à des souris C57BL/6 du même âge. Ainsi, ces souris APPPS1 parcourent une plus grande distance pour trouver la plateforme au cours de l'apprentissage (Anova à mesures répétées, $F(1, 140)=15,227$, effet génotype $p=0,0009$) (Figure 15A). Ces souris APPPS1 sont aussi déficitaires dans le score de localisation (Anova à mesures répétées, $F(1,140)=10,782$, effet génotype $p=0,0037$), le score de répétition (Anova à mesures répétées, $F(1,80)=12,148$, effet génotype $p=0,0023$) et le pourcentage de choix correct au premier virage (Anova à mesures répétées, $F(1,140)=7,341$, effet génotype $p=0,0135$) (Figure 15A).

Dans notre modèle de vieillissement normal, nous n'observons pas de déficit mnésique des souris C57BL/6 de 14 mois comparées à des souris de même lignée âgées de 6 mois (Anova à mesures répétées, effet génotype $p>0,05$ pour chacun des scores) (Figure 15B).

De même, en comparaison avec des souris contrôles ApoE3 de 6 mois, les souris ApoE4 du même âge ne présentent pas de déficit mnésique dans le Starmaze (Anova à mesures répétées, effet génotype $p>0,05$ pour chacun des scores) (Figure 15C).

Ainsi, le protocole d'apprentissage de Starmaze utilisé permet de mettre en évidence des déficits mnésiques chez un modèle de souris Alzheimer de 14 mois. A l'inverse, des souris ApoE4 de 6 mois ne montrent pas de trouble mnésique.

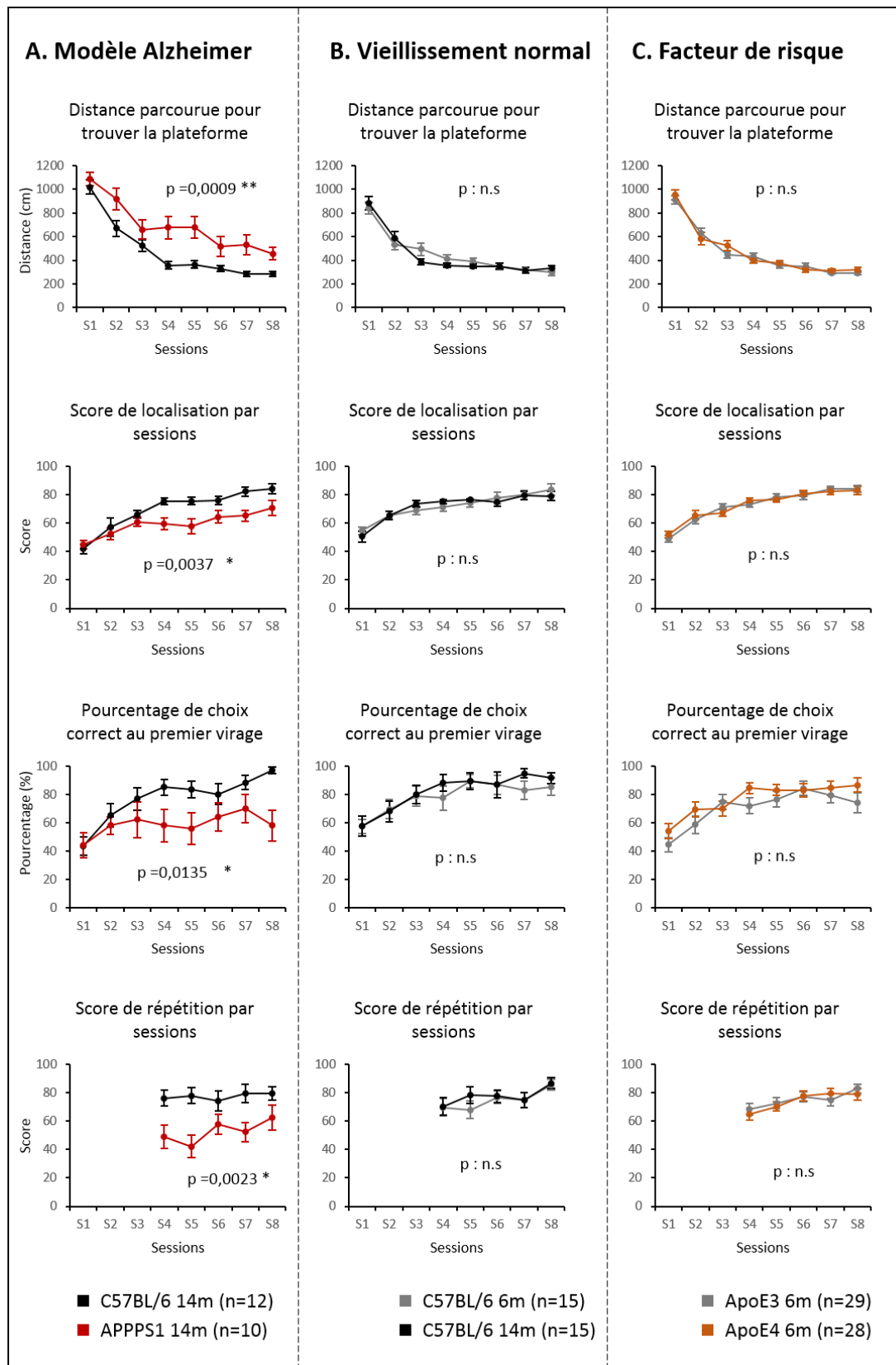


Figure 15: Evaluation de la mémoire à l'aide du Starmaze

Déficits observés uniquement dans le modèle Alzheimer (colonne de gauche)

b. Evaluation des fonctions exécutives.

Les souris APPPS1 de 14 mois revisitent plus souvent les allées périphériques ne contenant pas la plateforme que les souris C57BL/6 du même âge (Anova à mesures répétées, $F(1,140)=7,486$, effet génotype $p=0,0127$) (Figure 16A). Les souris APPPS1 présentent donc un trouble de la mémoire de travail à 14 mois.

De plus, les souris APPPS1 mettent plus de temps à sortir du bras de départ lors de leur dernier essai optimisé que les souris C57BL/6 (Mann-Whitney, $p=0,0210$) (Figure 16A). Les souris APPPS1 ont donc un temps d'initiation plus long que les souris contrôles. Ce temps de sortie du bras de départ étant corrélé à la vitesse de nage (Test de Spearman, $p=0,0006$, $\rho=-0,745$), nous avons vérifié que son allongement n'était pas dû à une diminution de la vitesse de nage des souris APPPS1. Ceci n'étant pas le cas (Mann-Whitney, $p=0,0750$), on interprète ce délai chez les souris APPPS1 comme un trouble de la planification.

Dans le modèle de vieillissement normal, nous n'avons pas observé de déficit de mémoire de travail des souris C57BL/6 de 14 mois en comparaison avec des souris de 6 mois. En effet, le nombre de revisites des allées périphériques fausses dans le Starmaze est similaire chez les deux groupes au cours de l'apprentissage (Figure 16B). Ces souris de 14 mois ont un temps de sortie du bras de départ plus long que les souris de 6 mois (Mann-Whitney, $p=0,0279$) (Figure 16B). Cependant, ces souris ont aussi une vitesse de nage plus lente (Mann-Whitney, $p=0,0488$). Comme on peut expliquer directement ce temps d'initiation plus long par une vitesse de déplacement plus lente (corrélation significative des deux variables : Z de Spearman, $p<0,0001$, $\rho=0,745$), on ne l'interprète pas comme un trouble de la planification.

Enfin, le modèle ApoE4 n'a présenté ni augmentation du nombre de revisites des allées périphériques, ni allongement du temps de sortie du bras de départ en comparaison du modèle ApoE3 (Figure 16C). A 6 mois, les souris ApoE4 n'ont donc ni trouble de la mémoire de travail, ni trouble de planification observable.

Afin de tester la flexibilité chez ces trois modèles, nous avons réalisé une phase de barrage en Starmaze.

Chez les souris APPPS1, cette phase ne s'est pas montrée concluante. En effet, en appliquant le critère d'apprentissage moins drastique (au moins 80% d'essais réussis en 5 allées maximum), nous n'avions que 50% des souris APPPS1 (5/10) qui avait appris le chemin. Cela représente un nombre de souris trop petit pour émettre des conclusions.

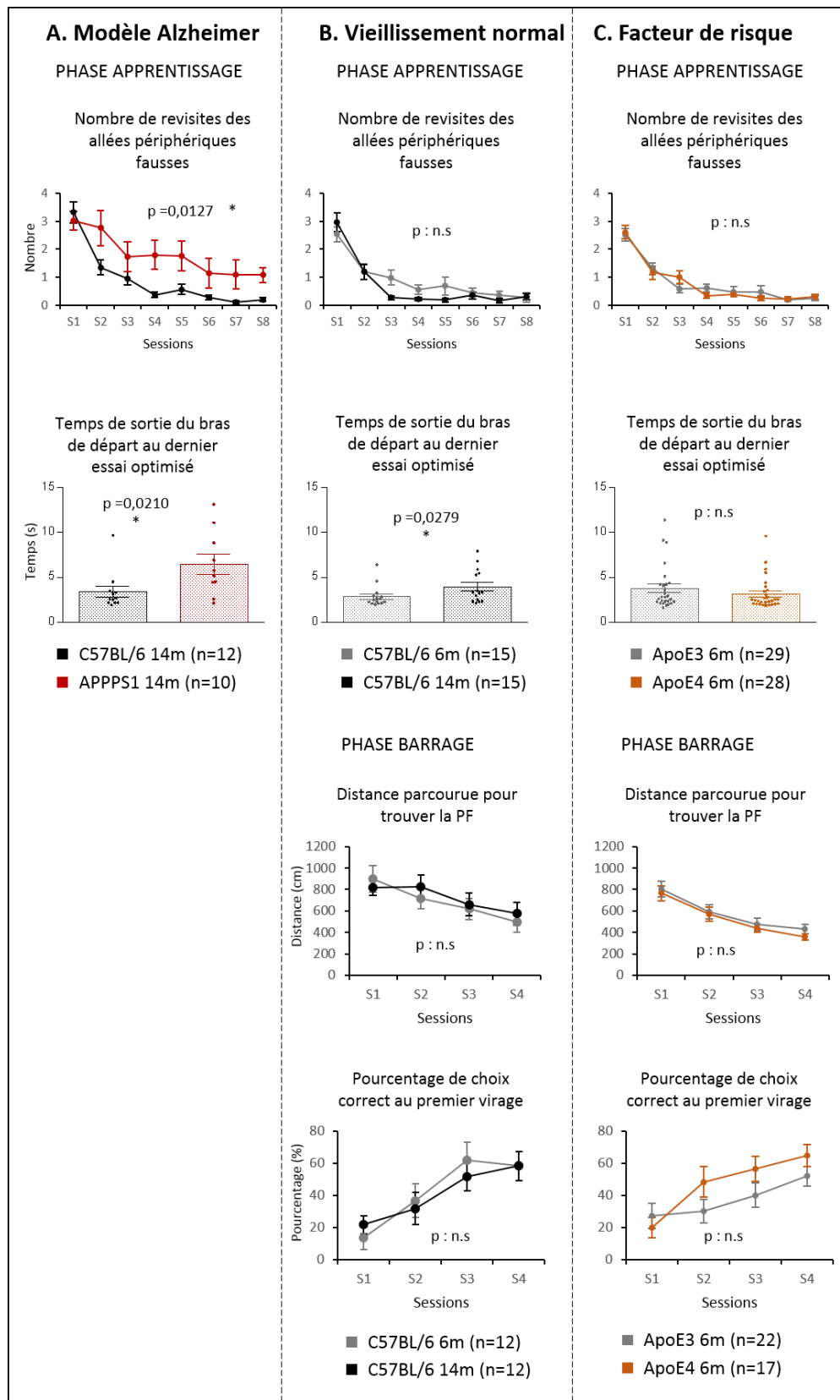


Figure 16 : Evaluation des fonctions exécutives par le Sarmaze

Seules les souris APPPS1 présentent un déficit de type exécutif dans le Sarmaze. L'apprentissage étant trop différent entre les APPPS1 et les C57BL/6, la phase de barrage n'était pas concluante.

Dans le modèle de vieillissement normal, nous obtenons un pourcentage d'apprentissage de 80% (12/15) en fin d'apprentissage aussi bien pour les souris C57BL/6 de 6 mois que celles de 14 mois en appliquant le Critère n°2. En mesurant les performances de ces souris en phase de barrage, nous n'avons observé aucun déficit de flexibilité des souris de 14 mois en comparaison de souris de 6 mois (Figure 16B, Phase Barrage).

Dans notre modèle de facteur de risque, nous avons obtenu 75,9% (22 souris sur 29) d'apprentissage de la part des souris ApoE3 et 60,7% (17/28) d'apprentissage dans le groupe des ApoE4. En ne prenant en compte que les performances de ces souris ayant appris, aucun déficit de flexibilité n'est observé en phase de barrage (Figure 16C, Phase Barrage).

Au vu des résultats obtenus avec les APPPS1 et du manque d'apprentissage de celle-ci, nous avons par la suite voulu tester la flexibilité par un test n'évaluant que le choix au premier virage sans nécessité d'apprendre une séquence spatio-temporelle. C'est pourquoi nous avons utilisé un test de Y-maze aquatique comme utilisé par Trinh et al (2012). Dans ce test, seules les souris ayant atteint le critère d'apprentissage lors de la session test sont incluses dans les résultats, que ce soit dans la phase d'apprentissage ou d'inversion de règle.

A l'aide de ce test, nous avons constaté que nos souris C57BL/6 de 14 mois présentent un déficit d'apprentissage dans une tâche de type Stimulus-Réponse (Stimulus : l'intersection, Réponse : tourner à gauche ou à droite). En effet, en faisant la comparaison sur l'ensemble des sessions d'apprentissage, les C57BL/6 de 14 mois ont un pourcentage de réussite inférieur à celui des souris C57BL/6 de 6 mois (Anova mesure répétées, $F(1,81)=4,324$, effet groupe, $p=0,0472$) (Figure 17A). Cependant, après 24 heures, ce retard d'apprentissage est rattrapé lors de la phase test (Mann-Whitney, $p>0,05$). En phase d'inversion, les C57BL/6 de 14 mois ont tendance à être moins efficace que les souris C57BL/6 de 6 mois pour changer de réponse (Anova mesures répétées, $F(1,135)=3,360$, effet groupe, $p=0,0778$) (Figure 17A).

Chez le modèle ApoE4 de 6 mois, il n'existe pas de déficit d'apprentissage par rapport aux souris ApoE3. Par contre, les souris ApoE4 souffrent d'un déficit de flexibilité en phase d'inversion. En effet, leur pourcentage de réussite est moins élevé pendant cette phase que celui des souris ApoE3 (Anova mesures répétées, $F(1,235)=20,860$, effet génotype, $p<0,0001$) (Figure 17B).

Dans le modèle de vieillissement normal, 93,3% (14/15) des souris de 6 mois et 100% (15/15) des souris de 14 mois ont atteint le seuil d'apprentissage.

Dans le modèle facteur de risque, 93,1% (27/29) des ApoE3 ont appris contre 78,6% des ApoE4 (22/28).

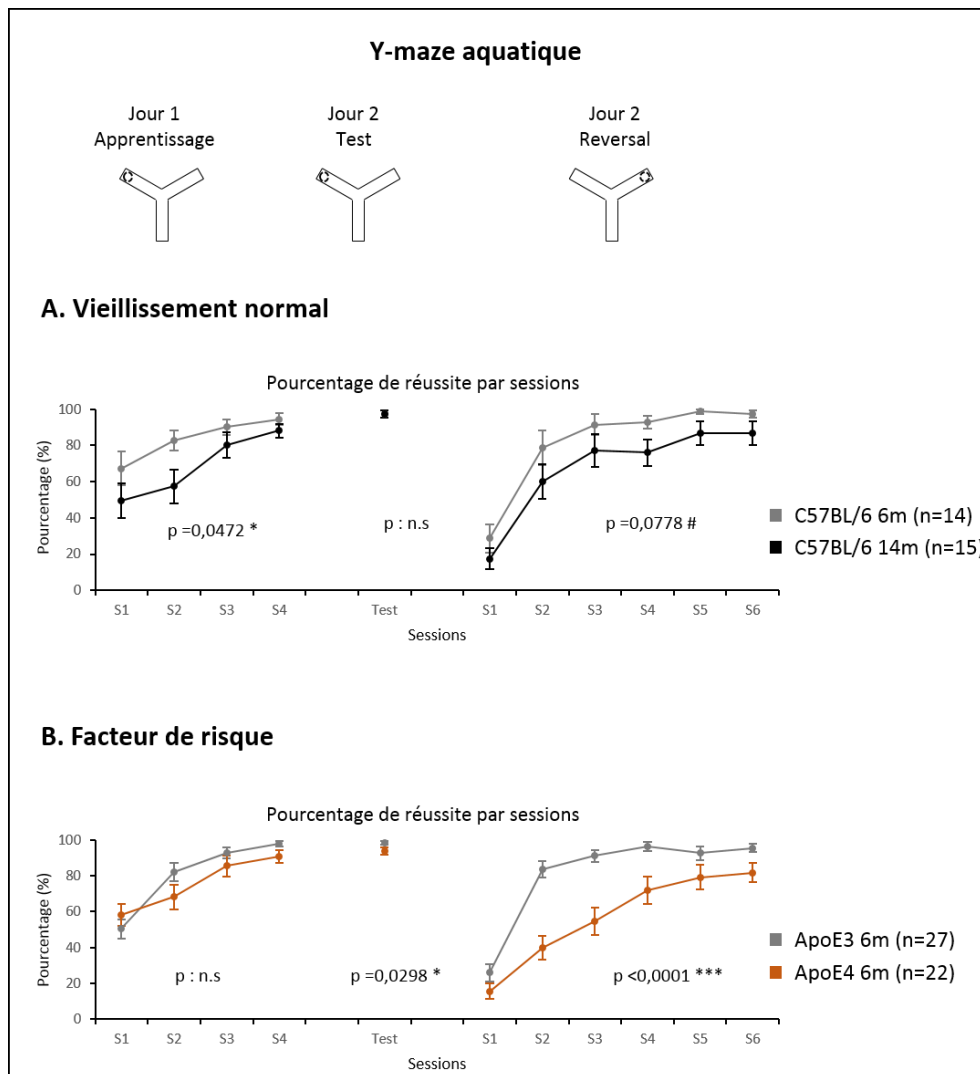


Figure 17 : Evaluation de la flexibilité par le Y-maze aquatique

Les souris vieillissantes (C57BL/6 de 14 mois) montrent un retard d'apprentissage.
Les ApoE4 de 6 mois montrent un déficit de flexibilité en phase d'inversion de règle.

4. Conclusions et discussion.

A 14 mois les souris APPPS1 présentent des troubles cognitifs variés. En effet, ces souris présentent des déficits de mémoire mais aussi des déficits de type exécutif dans la mémoire de travail et le temps d'initiation. En raison du déficit d'apprentissage lors de la première phase de Starmaze, la flexibilité n'a pu être évaluée chez ces souris (Figure 15A). Le protocole de Starmaze utilisé permet donc de révéler des troubles mnésiques et exécutifs chez un modèle Alzheimer, mais il ne semble pas efficace pour étudier la flexibilité chez ce genre de modèle. Au vu de ces résultats, nous nous sommes demandé si le traitement de ces souris par le donépézil permettrait d'améliorer leur apprentissage et ainsi de pouvoir tester leur flexibilité. C'est ce que nous verrons dans la partie III.

Dans le modèle de vieillissement normal, nous n'observons pas de déficit cognitif des souris de 14 mois en comparaison avec les souris de 6 mois. Au niveau mnésique, nous pouvons comparer ces résultats avec ceux déjà publiés par Fouquet et al (2011) dans un Starmaze complet. Dans cette étude, les auteurs n'observent pas de déficit mnésique de souris moyennement âgées (10 mois) en comparaison avec des souris jeunes (3 mois) lorsqu'ils placent la comparaison à l'échelle du groupe (C. Fouquet et al., 2011). Par contre, ils observent un déficit mnésique des souris âgées (17 mois) par rapport aux souris jeunes. Dans notre étude, nous n'observons pas de déficit de nos souris de 14 mois comparé à nos souris de 6 mois (Tableau 3 : Récapitulatif des performances cognitives des 3 modèles de souris évaluées dans les différents tests de navigation). Deux hypothèses se présentent alors. Soit l'utilisation d'un Starmaze réduit facilite l'apprentissage des souris de 14 mois. Soit le déficit mnésique se creuse entre 14 et 17 mois.

Dans le Y-maze, les souris de 14 mois présentent un retard d'apprentissage dans une tâche de type stimulus réponse alors qu'elles n'en montrent pas dans le Starmaze dans un score pouvant évaluer ce type d'apprentissage aussi (Tableau 3). Une première hypothèse pouvant expliquer ce phénomène est la différence d'environnement dans les deux tests : dans le Y-maze, il n'y a pas d'indice visuel pouvant perturber l'association stimulus réponse alors que le Starmaze est entouré d'indices. La deuxième hypothèse est que dans le Starmaze, même si l'apprentissage de la direction à prendre au premier virage pourrait être considéré comme une tâche de stimulus-réponse, la souris enchaîne ensuite plusieurs intersections, chacune pouvant être considérée comme une tâche de stimulus-réponse. Or la réponse attendue à chaque intersection étant différente, on peut supposer que cela influe sur les performances à la première intersection.

Les résultats obtenus en Sarmaze chez le modèle ApoE4 ne montrent aucun déficit cognitif chez ces souris. Trois hypothèses peuvent expliquer ce résultat : 1) le protocole de Sarmaze utilisé ne permet pas de mettre en évidence des troubles cognitifs chez un modèle de facteur de risque de la maladie d'Alzheimer ; 2) ApoE4 n'étant qu'un facteur de risque, seule une partie de la population de souris souffrirait de troubles cognitifs et celle-ci serait diluée à l'échelle du groupe ; 3) à 6 mois, le facteur de risque est encore trop précoce et les troubles cognitifs n'ont pas encore commencé à se développer. Afin de tester cette dernière hypothèse, nous avons décidé de réaliser une étude longitudinale sur des souris ApoE3 et ApoE4 qui ont été testées à 6 mois puis à 14 mois. Les résultats de cette étude seront présentés dans la partie IV.

Dans le Y-maze, les ApoE4 de 6 mois présentent un déficit de flexibilité que l'on ne retrouve pas dans la phase barrage du Sarmaze. Ceci pourrait s'expliquer par le fait que ce n'est pas le même type de flexibilité qui est évalué dans ces deux tests. Dans le Y-maze, les souris effectuent une tâche d'inversion de règle, alors que dans le Sarmaze, il s'agirait d'une tâche de changement de stratégie.

Tableau 3 : Récapitulatif des performances cognitives des 3 modèles de souris évaluées dans les différents tests de navigation

Test	Score	Fonction évaluée	Modèle APPPS1	Vieillesse normal	Facteur de risque APOE4
S T A R M A Z E	Distance parcourue pour trouver la plateforme	Apprentissage	Déficit	Absence de déficit	Absence de déficit
	Score de localisation	Apprentissage de la séquence optimale	Déficit	Absence de déficit	Absence de déficit
	Choix au premier virage	Apprentissage de type Stimulus-Réponse avec indices visuels	Déficit	Absence de déficit	Absence de déficit
	Score de répétition	Mémoire de séquence à court terme (30 à 60 minutes)	Déficit	Absence de déficit	Absence de déficit
	Nombre de revisite des allées périphériques fausses	Mémoire de travail	Déficit	Absence de déficit	Absence de déficit
	Temps de sortie du bras de départ	Temps d'initiation	Déficit	Déficit lié à la vitesse de nage	Absence de déficit
	Performance en phase de barrage (Distance, nombre d'allée)	Flexibilité	Non concluant	Absence de déficit	Absence de déficit
Y MAZE	Pourcentage de réussite - Apprentissage	Apprentissage de type Stimulus Réponse sans indice	Non testé	Déficit	Absence de déficit
	Pourcentage de réussite – Inversion de règle	Flexibilité	Non testé	Presque déficitaire	Déficit

III. Effet du donépétil sur les performances cognitives d'un modèle de souris APPPS1 de 14 mois.

1. Problématique

Dans cette étude, nous avons voulu savoir si le donépétil, médicament anti-acétylcholinestérasique utilisé chez l'homme dans le traitement de la maladie d'Alzheimer, permettrait de réduire les troubles cognitifs des souris APPPS1 observés dans notre étude précédente.

2. Matériels et Méthodes

a. Souris : Modèle APPPS1 et C57BL/6

21 souris Thy1.APPmutxPS1M146L (APPPS1) comme décrit dans Blanchard et al (2003) et 11 souris C57BL/6 (Sanofi transgenic line) de chez Charles River ont été utilisées. Toutes les souris sont nées la même semaine et ont été testé à l'âge de 13 mois (57 semaines). Ces souris sont arrivées deux semaines avant le début des tests dans notre animalerie en provenance de l'animalerie de Sanofi-Aventis à Chilly-Mazarin.

Les souris sont élevées en groupe de 4 à 5 animaux. Une semaine avant le début des tests, les souris sont séparées et placées en cage individuelle contenant sciure et nid végétal. Les souris ont accès à l'eau et la nourriture *ad libitum*.

Les souris sont hébergées dans notre animalerie, une pièce tempérée (20 +/- 2°C) placées sous cycle jour/nuite de 12 heures avec lumière de 8h à 20h.

Les 11 souris C57BL/6 ainsi que 10 souris APPPS1 ont reçu la solution vehicle (methylcellulose à 0,6%). Les 11 souris APPPS1 restantes ont reçu la solution de donépétil à 3mg/kg.

b. Administration du donépétil et de la solution vehicle

La solution vehicle est constituée de methylcellulose dilué dans l'eau à une concentration de 0,6%.

La solution de donépétil est produite à partir des comprimés se trouvant en pharmacie (Aricept, 10 mg). Le comprimé est écrasé à l'aide d'un pilon et d'une goutte de Tween80 permettant de favoriser la dilution. On ajoute ensuite 10 mL de methylcellulose à 0,6% pour avoir une solution

mère de donépétil à 1g/L. Pour obtenir la dose de donépétil à 3mg/Kg, 3 mL de cette solution mère sont dilués dans 7 mL de méthylcellulose 0,6%.

On obtient donc une solution à 10mL/kg à administrer à la souris, soit 0,3mL pour une souris de 30g par exemple.

Ces solutions sont injectées par voie orale à l'aide de sonde de gavage.

L'administration a lieu chaque jour de test 30 minutes avant le début du test. Afin de s'assurer que les tests sont réalisés pendant la durée d'effet du donépétil (2h30), nous avons créé des groupes de souris dont nous avons ajusté le nombre afin de respecter ce délai maximum de passation de la session pour toutes les souris du groupe. Par exemple en Starmaze, les souris effectuent leurs cinq essais en 2 heures. Avec 30 min entre chaque essai de 1,5 min maximum, il est possible de faire passer un total de 8 souris (nous avons donc créé des groupes de 8 souris).

c. Tests comportementaux

Les tests comportementaux réalisés, ainsi que leur enchaînement, ont été les mêmes que ceux décrits précédemment, à savoir : Protocole SHIRPA, Starmaze, Y maze et piscine avec plateforme visible.

d. Analyses statistiques

Les analyses des données obtenues via le logiciel de tracking SMART (Bioseb) ont été effectuées à l'aide de l'outil Navigation Analysis Tool (NAT) développé par Jarlier et al (2013). Les études statistiques ont été réalisées à l'aide des logiciels Statview et Statistica.

3. Résultats

a. Effet du donépétil sur les performances mnésiques d'un modèle APPPS1

En phase d'apprentissage dans le Starmaze, les souris APPPS1 traitées au donépétil ou par méthylcellulose parcourent plus de distance que les souris C57BL/6 (Anova mesure répétées, C57BL/6veh vs APPPS1veh : $F(1,105)=16,702$, effet génotype $p=0,0010$; C57BL/6veh vs APPPS1don : $F(1,105)=18,890$, effet génotype $p=0,0006$) (Figure 18A).

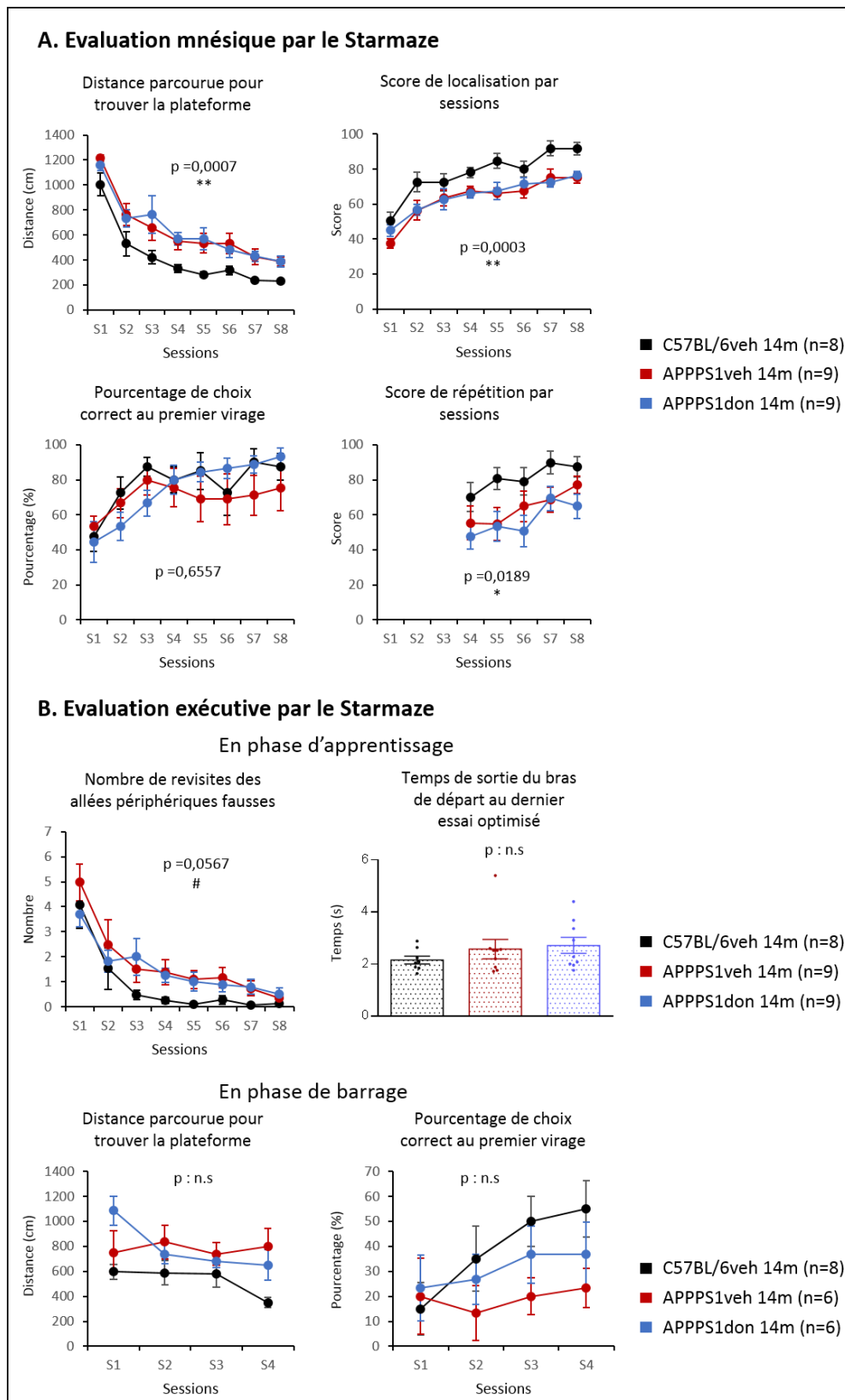


Figure 18 : Evaluation de l'effet du donépétil sur les performances cognitives de souris APPPS1 dans le Sarmaze

Si le déficit des APPPS1 est confirmé, le donépétil ne permet pas de réduire les troubles cognitifs de celles-ci

De même, ces souris APPPS1 ont de moins bons scores de localisation (Anova mesure répétées, C57BL/6veh vs APPPS1veh : $F(1,105)=15,109$, effet génotype $p=0,0015$) et de répétitions (Anova mesure répétées, C57BL/6veh vs APPPS1veh : $F(1,60)=16,852$, effet génotype $p=0,0009$) que les souris C57BL/6 (Figure 18A). Ainsi, le déficit mnésique des souris APPPS1 est confirmé. Ce déficit mnésique n'est en revanche pas reversé par l'utilisation du donépézil (Anova mesures répétées, APPPS1veh vs APPPS1don, effet génotype, $p>0,05$ pour chaque scores) ne montrant pas d'effet significatif du donépézil chez les APPPS1 ; et C57BL/6veh vs APPPS1don : $F(1,105)=16,702$, effet génotype $p=0,0010$ et C57BL/6veh vs APPPS1don : $F(1,60)=10,685$, effet génotype $p=0,0052$; montrant que les souris traitées restent significativement déficitaires sur ces deux scores par rapport aux contrôles.

Au choix au premier virage, le déficit des APPPS1 n'est par contre pas confirmé (Anova mesure répétées, C57BL/6veh vs APPPS1veh : $F(1,105)=0,625$, effet génotype $p=0,4416$; C57BL/6veh vs APPPS1don : $F(1,105)=0,208$, effet génotype $p=0,6546$) (Figure 18A).

b. Effet du donépézil sur les performances exécutives

Le déficit de mémoire de travail des souris APPPS1 est confirmé. En effet, les APPPS1 traitées à la méthylcellulose revisitent plus de fois les allées périphériques ne contenant pas la plateforme que les souris C57BL/6 (Anova mesure répétées, C57BL/6veh vs APPPS1veh : $F(1,105)=6,926$, effet génotype $p=0,0189$). De plus, on ne peut pas considérer que le donépézil reverse le déficit de mémoire de travail des souris APPPS1 (Anova mesures répétées, APPPS1veh vs APPPS1don, $F(1,112)=0,339$, effet groupe, $p=0,5684$) (Figure 18B), même si on ne peut pas montrer que les souris traitées restent déficitaires (Anova mesures répétées, C57BL/6veh vs APPPS1don : $F(1,105)=3,932$, effet génotype $p=0,0660$).

En revanche, le déficit de temps d'initiation des souris APPPS1 observé précédemment (Figure 15A) n'est pas reproduit dans cette étude pharmacologique (Figure 18B).

La phase de barrage du Star-maze s'est à nouveau montrée non concluante. En effet, trop peu de souris APPPS1 ont appris le premier chemin, qu'elles aient été traitées au donépézil (6/9 soit 66,6% d'apprentissage avec le Critère n°2) ou à la méthylcellulose (6/9, 66,6%) à l'inverse des souris C57BL/6 (8/8, 100%) (Figure 18B, phase de barrage pour illustration).

Le test du Y-maze aquatique a aussi été utilisé dans l'évaluation de la flexibilité chez ces souris. Cependant, au vu du peu de souris ayant atteint le critère d'apprentissage le deuxième jour (5 C57BL/6, 5 APPPS1don et 4 APPPS1veh), les résultats ne sont montrés qu'à titre indicatif (Figure 19). Il semble que les souris APPPS1 ne soit pas déficitaire dans une tâche

d'apprentissage de type stimulus-réponse. Cependant, il semble que ces souris pourraient avoir un déficit de flexibilité dans cette même tâche, ce déficit n'étant pas contré par le donépézil.

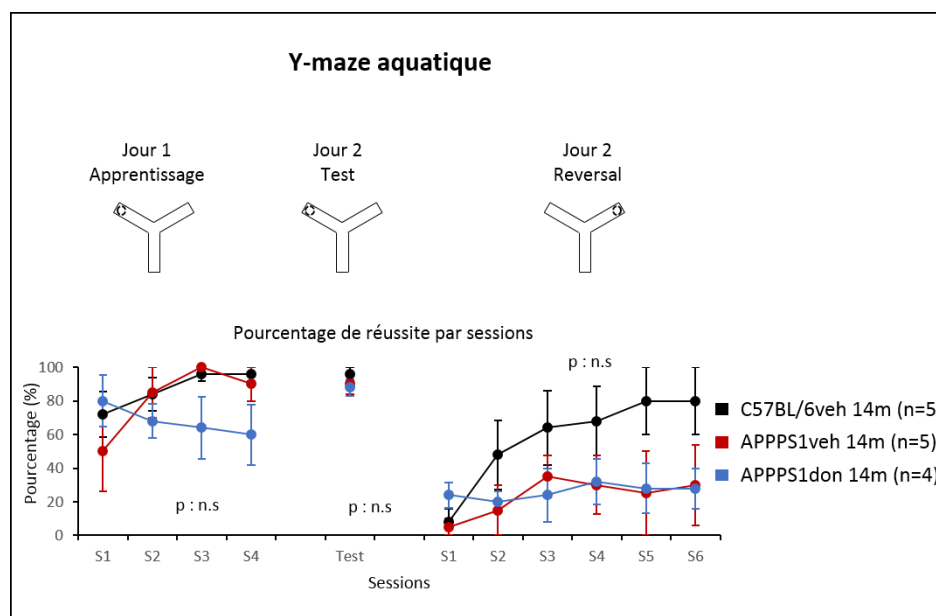


Figure 19 : Evaluation de l'effet du donépézil sur les performances cognitives de souris APPPS1 en Y-maze aquatique

Il semble que les souris APPPS1 souffrent d'un déficit de flexibilité qui n'est pas reversé par le donépézil.

4. Conclusion et discussion.

Les déficits cognitifs observés dans l'étude précédente chez des souris APPPS1 sont majoritairement reproduits dans cette étude pharmacologique.

Le donépézil ne permet pas d'améliorer les performances cognitives des souris APPPS1 dans les tests de navigation utilisés.

Une hypothèse possible pour expliquer ce non effet du donépézil pourrait venir de l'âge des souris. En effet, le donépézil est un médicament servant à augmenter le taux d'acétylcholine à la synapse. Cependant, comme nous l'avons vu en introduction, la maladie d'Alzheimer entraîne une perte de synapse importante chez les patients. A 14 mois chez nos souris, on peut supposer que la perte synaptique est déjà trop importante pour être compensée par l'apport du donépézil.

IV. Etude longitudinale des performances cognitives de souris exprimant le facteur de risque ApoE4

1. Problématique

L'étude des souris ApoE4 de 6 mois n'avait montré qu'un léger déficit de flexibilité en Y-maze (voir partie II). Nous avons voulu savoir si le facteur de risque ApoE4 pouvait accroître l'apparition de troubles cognitifs avec le vieillissement.

2. Matériels et Méthodes

a. Souris

Les souris utilisées sont les souris du premier lot ApoE3/ApoE4 utilisés dans la partie II (15 ApoE3 et 14 ApoE4).

A la fin de la première expérience comportementale effectuée à l'âge de 6 mois, les souris ont été remises en cage d'élevage par groupe de 2 souris afin de les laisser vieillir jusqu'à atteindre l'âge de 14 mois pour effectuer à nouveau la même série de tests comportementaux.

Une semaine avant de débiter la nouvelle série de tests, les souris ont à nouveau été placées en cage individuelle.

Une souris ApoE4 a été exclue des résultats car elle était devenue aveugle d'un oeil.

b. Tests comportementaux

Les souris ont réalisé la même série de test que dans la partie II : Protocole SHIRPA, Starmaze, Y-maze et piscine avec plateforme visible.

c. Analyses statistiques

Les analyses des données obtenues via le logiciel de tracking SMART (Bioseb) ont été effectuées à l'aide de l'outil Navigation Analysis Tool (NAT) développé par Jarlier et al (2013). Les études statistiques ont été réalisées à l'aide des logiciels Statview et Statistica.

3. Résultats

a. Effet du facteur de risque ApoE4 sur les performances mnésiques au cours du vieillissement.

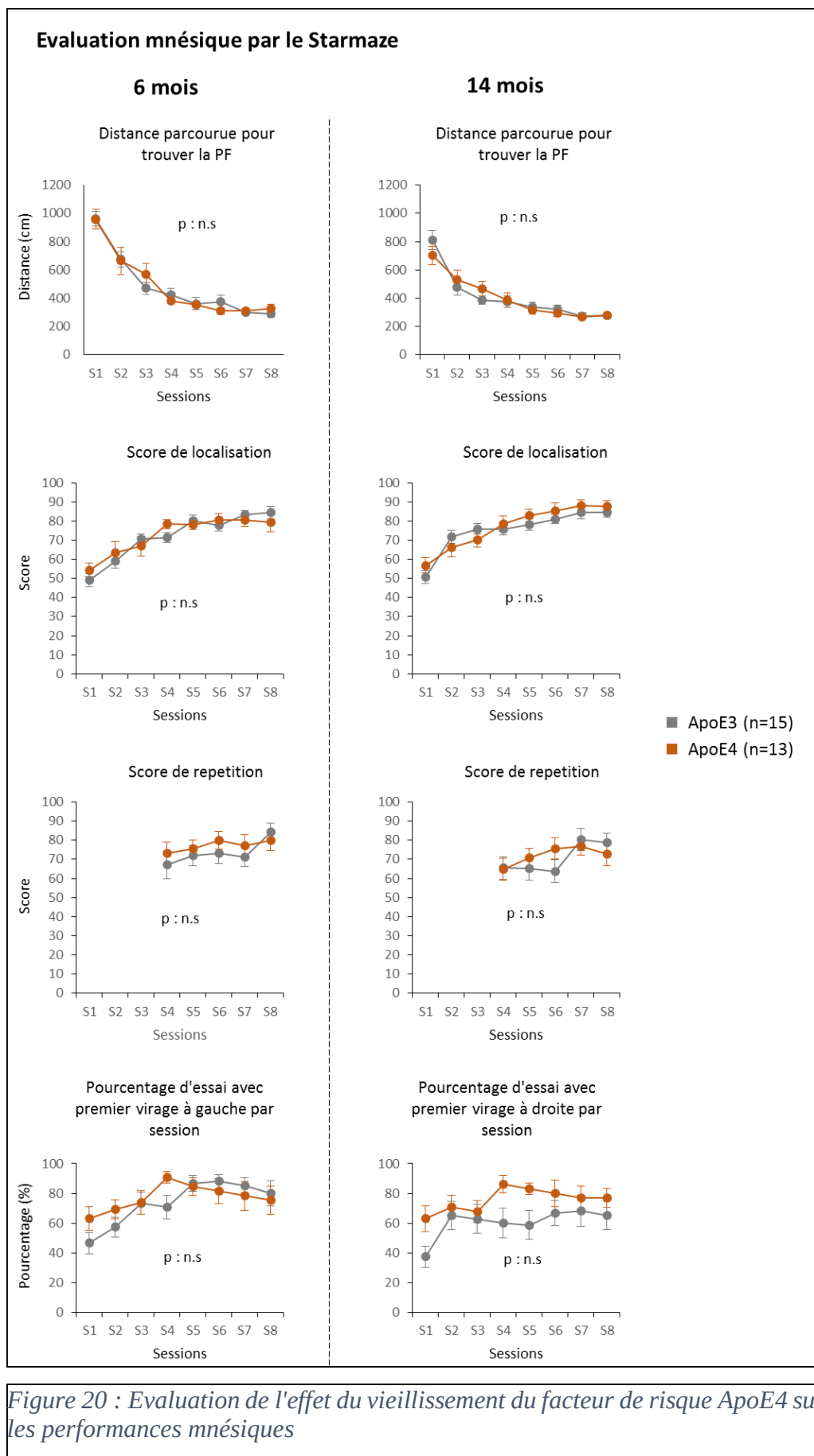
Comme dans la partie II, à 6 mois, les souris ApoE4 ne présentent pas de déficit de mémoire dans le Sarmaze. En effet, les performances des souris ApoE4 sont similaires aux performances des souris ApoE3 dans la distance pour trouver la plateforme, le score de localisation, le score de répétition et le choix au premier virage (Anova mesures répétées, effet génotype, $p > 0,05$ pour chacun des scores) (Figure 20). A 14 mois, les souris ApoE4 ne présentent toujours pas de déficit dans ces différents scores (Anova mesures répétées, effet génotype, $p > 0,05$ pour chacun des scores) (Figure 20).

Cependant, il semble qu'un effet re-test existe dans les performances d'apprentissage des deux groupes de souris. En effet, les ApoE3 et les ApoE4 parcourent moins de distance à 14 mois qu'à 6 mois pour trouver la plateforme pendant la phase d'apprentissage (Anova mesures répétées, ApoE3-6m vs ApoE3-14m, $F(1,196)=6,214$, effet âge, $p=0,0189$; ApoE4-6m vs ApoE4-14m, $F(1,168)=4,569$, effet âge, $p=0,0429$).

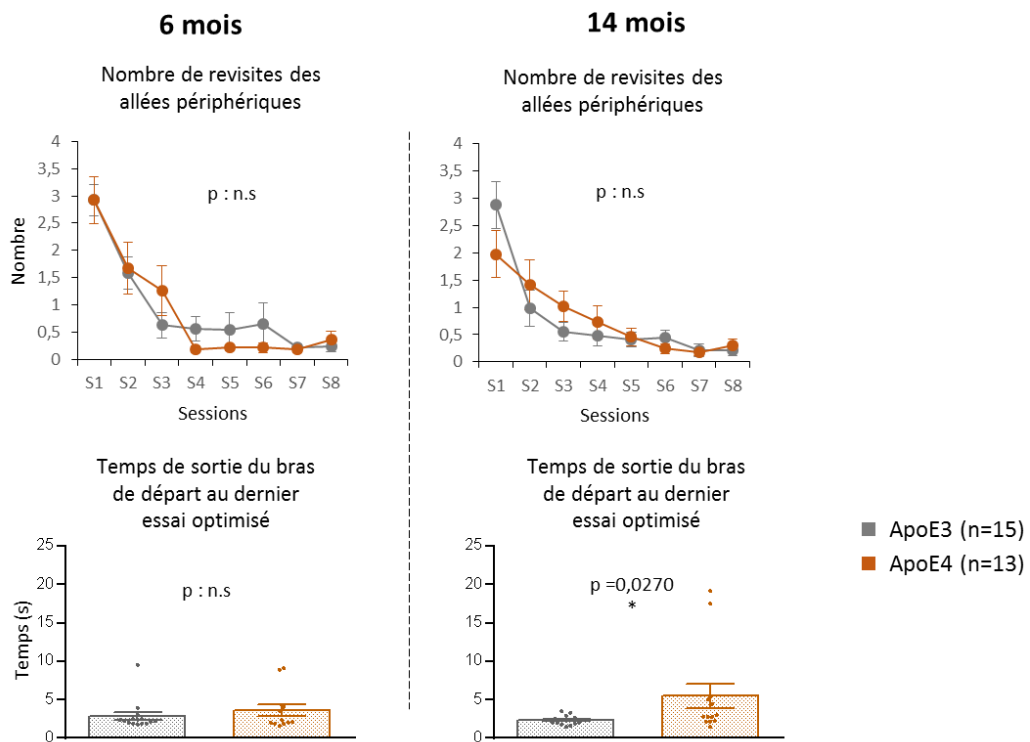
b. Effet du facteur de risque ApoE4 sur les fonctions exécutives au cours du vieillissement.

L'étude de la phase de barrage en Sarmaze s'est avérée non concluante pour évaluer la flexibilité. En effet, à 6 mois, 80% des souris ApoE3 (12/15) ont appris le premier chemin et 61,5% des souris ApoE4 (8/13) en ont fait de même. A 14 mois, à nouveau 80% des souris ApoE3 et 61,5% des souris ApoE4 ont appris le chemin. Cependant, ce ne sont pas les mêmes souris qui ont appris à 6 mois et à 14 mois. Ainsi, en excluant toutes les souris n'ayant pas appris à 6 mois et/ou à 14 mois, nous obtenons un groupe de 9 souris ApoE3 (soit 60% de souris ayant appris à 6 et 14 mois) et seulement 3 souris ApoE4 (soit 23,1% de souris ayant appris à 6 et 14 mois).

Ces souris ont aussi été testées en Y-maze à 6 et 14 mois. A 6 mois, 93,3% des souris ApoE3 (14/15) et 76,9% des souris ApoE4 (10/13) ont atteint le critère d'apprentissage dans cette tâche. A 14 mois, le taux d'apprentissage de ces deux groupes est respectivement de 100% et de 76,9%. Cependant, en ne gardant que les souris qui ont appris aux deux âges, il reste 93,3% de souris ApoE3 (14/15) et 69,2% de souris ApoE4 (9/13).



A. Evaluation des fonctions exécutives par le Starmaze en phase d'apprentissage



B. Evaluation de la flexibilité par le Y-maze

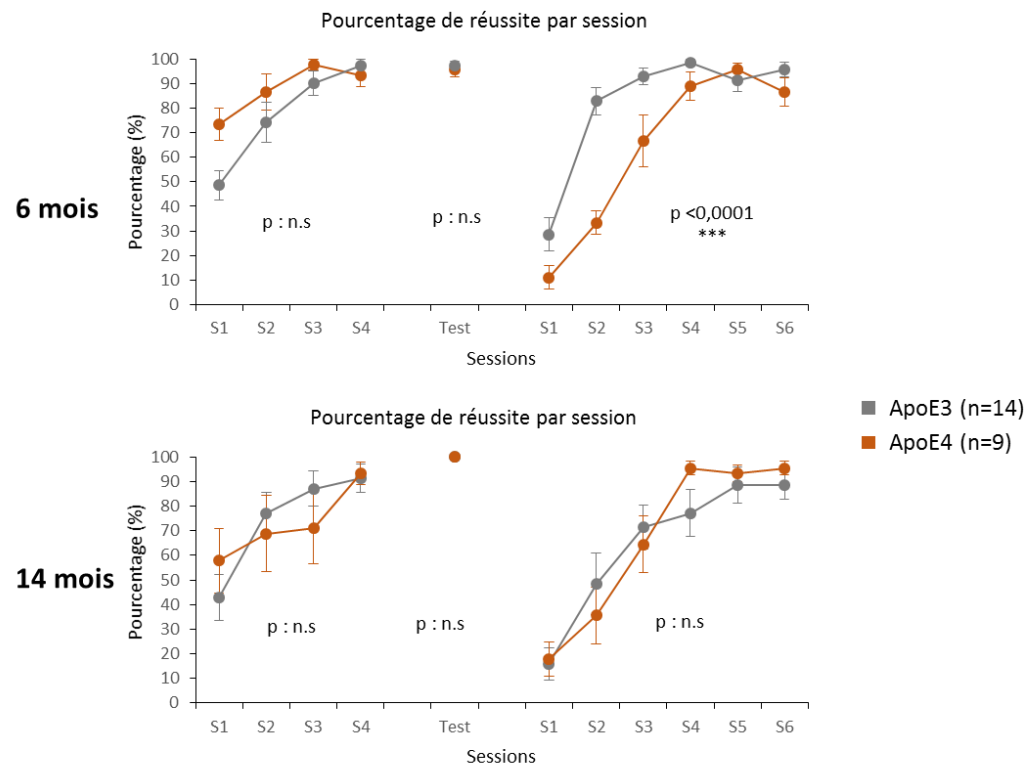


Figure 21 : Evaluation de l'effet du vieillissement du facteur de risque ApoE4 sur les fonctions exécutives.

Dans le Y-maze, les souris ApoE4 ne présentent pas de déficit d'apprentissage par rapport aux souris ApoE3 que ce soit à 6 mois ou à 14 mois (Anova mesures répétées, effet génotype, $p > 0,05$ pour les deux âges) (Figure 21B). En revanche, les souris ApoE4 ont un déficit de flexibilité à 6 mois. En effet, leur pourcentage de réussite aux cours de la phase reversale est inférieur à celui des ApoE3 (Anova mesures répétées, ApoE3 vs ApoE4 6 mois, $F(1,105)=23,138$, effet génotype, $p < 0,0001$) (Figure 21B). Cependant, à 14 mois, ce déficit des souris ApoE4 disparaît (Anova mesures répétées, ApoE3 vs ApoE4 14 mois, $F(1,105)=0,047$, effet génotype, $p=0,8305$) (Figure 21B).

Cette absence de déficit des souris ApoE4 à 14 mois s'explique par une diminution des performances des souris ApoE3 à 14 mois par rapport à leurs performances à 6 mois (Anova mesures répétées, ApoE3-6m vs ApoE3-14 mois, $F(1,130)=5,072$, effet âge, $p=0,0330$).

Or nous avons vu précédemment que l'âge avait un effet négatif sur les performances en flexibilité chez des souris C57BL/6 normales (voir partie II). On peut donc supposer que la diminution de performances des ApoE3 est normale. En conclusion on peut donc proposer l'hypothèse qu'à 6 mois, les souris ApoE4 présentent un phénotype de souris âgées concernant la flexibilité.

DISCUSSION GENERALE

A la suite des résultats obtenus lors de mon projet de thèse, deux grands points de discussion ressortent : l'importance des tests de navigation pour évaluer les fonctions cognitives, mais aussi la nécessité d'avoir des modèles animaux pour mettre en place des stratégies médicamenteuses malgré les limites que ces modèles peuvent posséder.

I. La navigation pour évaluer la mémoire et les fonctions exécutives.

Les résultats obtenus au cours de mon travail de thèse confirment que la navigation spatiale est un outil adapté pour évaluer différentes fonctions cognitives et notamment la mémoire et les fonctions exécutives. En effet les tâches de navigation présentent différents avantages dont nous allons maintenant discuter.

1. Un comportement spontané présent chez de nombreuses espèces

La navigation spatiale est un comportement spontané et nécessaire pour une grande majorité des espèces animales. En effet, la plupart des espèces ont besoin de se déplacer et d'explorer des environnements nouveaux ou familier pour survivre et notamment pour trouver de la nourriture. Par exemple, en condition écologique, un rongeur explorera son environnement afin de chercher de la nourriture tout comme l'homme devra se déplacer jusqu'au marché pour acheter la sienne.

Ainsi, de nombreux tests de navigation ont été élaborés pour évaluer les capacités de différentes espèces. Comme nous l'avons vu en introduction, chez le rongeurs plusieurs tests ont été mis au point pour tester la mémoire spatiale telle que la piscine de Morris (Morris et al., 1982), le Barnes maze (Barnes, 1979) ou le labyrinthe radial (Olton & Samuelson, 1976). Si l'utilisation de tâches de navigation est un classique chez le rongeur, elles peuvent aussi être utilisées chez d'autre espèces, telles que les volatiles (pigeon (Blaser et al., 2013) ; poulet (Mayer et al., 2016)), les primates (microcèbe (Picq, 1993; Picq et al., 2012), macaque (Engle et al., 2016)), les poissons (poisson benthique (Davis et al., 2014), poisson zèbre (Lee et al., 2015)) et même chez les invertébrés comme les insectes (Heinze, 2017). Ce comportement étant partagé par de nombreuses espèces, il permet ainsi de faciliter la création de tests translationnels, en particulier avec l'Homme.

Dans notre projet, nous nous sommes particulièrement intéressés aux protocoles transposables de la souris à l'homme. L'utilisation du Starmaze, déjà utilisé dans le cadre de ces deux espèces (Babayan et al., 2017; Bellassen et al., 2012; Fouquet et al., 2011, 2013; Iglói et al., 2015, 2009;

Rondi-Reig, 2006; Rondi-Reig et al., 2005) nous a donc semblé adéquate dans le cadre de nos objectifs, à savoir créer un protocole expérimental permettant d'évaluer la mémoire et les fonctions exécutives chez la souris comme chez l'homme.

2. Des propriétés comportementales similaires chez l'Homme et la souris.

L'utilisation de tests translationnels entre Homme et souris permet de poser la question de la similarité des performances comportementales chez les deux espèces. Dans le Sarmaze, il a été montré que l'Homme comme la souris pouvaient acquérir en parallèle et utiliser les mêmes types de stratégies de navigation (allocentrique et de séquence) et passer de l'une à l'autre de manière flexible (Iglói et al., 2009; Rondi-Reig, 2006). De manière similaire, à l'aide d'une adaptation de la piscine de Morris en réalité virtuelle, Possin et al (2016) ont montré que les performances de sujets MCI-AD présentaient les mêmes déficits dans l'apprentissage et la mémorisation de l'emplacement de la cible que des souris hAPP (exprimant le gène APP humain muté), et que les sujets humains sains et les souris contrôles avaient des performances équivalentes.

3. Des réseaux cérébraux conservés entre les deux espèces

Les tâches de navigation présentent l'avantage d'impliquer les mêmes réseaux cérébraux et substrats neuronaux d'une espèce à une autre chez les mammifères. Notre équipe a par exemple montré qu'une interaction cervelet-hippocampe est présente à la fois chez l'homme et chez la souris dans la stratégie de navigation de séquence (Babayán et al., 2017; Iglói et al., 2015). Avant cela, des études ont montré que l'on retrouvait chez différents mammifères, dont l'Homme, des cellules aux propriétés similaires utilisées dans la navigation. Des cellules de lieu, d'abord identifiées chez le rat dans l'hippocampe, (J. O'Keefe & Dostrovsky, 1971) ont ensuite été découvertes dans de nombreuses espèces dont la souris (Rotenberg et al., 1996), le singe (Cahusac et al., 1989), la chauve-souris (Ulanovsky & Moss, 2007) et l'Homme (Ekstrom et al., 2003). De même, des cellules de grilles dans le cortex entorhinal ont été identifiées chez le rongeur, la chauve-souris et l'Homme (Doeller et al., 2010; Fyhn et al., 2004; Yartsev et al., 2011) tout comme les cellules de direction de la tête ont pu être identifiées chez le rongeur, le singe et l'Homme (Jacobs et al., 2010; Robertson et al., 1999; Shine et al., 2016; Taube et al. 1990).

En plus de l'identification de ces cellules spécifiques, d'autres études ont aussi montré que les régions cérébrales impliquées dans la navigation étaient similaires chez l'Homme et le rongeur. Ainsi, on retrouve une implication du lobe temporal médian avec notamment l'hippocampe et le cortex entorhinal (Ekstrom et al., 2003; Jacobs et al., 2010; J. O'Keefe & Dostrovsky, 1971), du lobe pariétal dont le cortex rétrosplénial (Auger & Maguire, 2013; Harker & Whishaw, 2004), du lobe frontal (Moffat et al., 2007), du striatum dorso-médian (Hartley et al., 2003; Iglói et al., 2010) et du thalamus (Aggleton et al., 2015, 2016).

Ces propriétés cérébrales communes à l'Homme et la souris dans la navigation permettent donc de considérer celle-ci comme un bon outil d'étude translationnelle entre ces deux espèces. De plus, de par le nombre de circuits cérébraux qu'elle implique, la navigation permet d'évaluer un ensemble de fonctions cognitives précises à l'aide d'un seul test. Cependant reste un défi à relever : évaluer chacune de ces fonctions de manière indépendante en créant des scores précis de chacune de ces fonctions. C'est de ce dernier point dont nous allons discuter maintenant.

4. Des tâches de navigation permettant d'évaluer la mémoire déclarative épisodique ?

Dans le cadre de mon projet, je souhaitais utiliser le protocole expérimental afin d'évaluer la mémoire épisodique qui est une des fonctions cognitives touchées le plus rapidement dans la maladie d'Alzheimer. Cependant, il existe un débat sur l'évaluation de cette mémoire par la navigation. En effet, d'après sa définition originelle, la mémoire épisodique est une mémoire qui doit permettre de replacer un souvenir dans un contexte spatiale et temporel (Tulving, 1972). Si la création d'un contexte spatial dans les tâches de navigations semble évident, le contexte temporel semble lui bien plus difficile à modéliser. La création du contexte spatial peut se modéliser par la formation de la carte cognitive représentant l'environnement dans lequel le sujet se déplace. Il est admis que l'hippocampe participe grandement à la formation de la mémoire spatiale comme l'ont montré les nombreuses études chez les rongeurs avec inactivation de l'hippocampe par des lésions ou l'utilisation de souris transgéniques dans des tests spatiaux (Morris et al., 1982; Rondi-Reig, 2006). Le rôle de l'hippocampe dans la mémoire spatiale est crucial tout au long de la vie de l'individu. Des études ont notamment montré que les neurones néoformés pendant la neurogenèse adulte dans le gyrus denté sont impliqués dans l'encodage et le rappel de la mémoire spatiale (Dupret et al., 2007, 2008; Tronel et al., 2015) en particulier dans des tâches de piscine de Morris.

Si le rôle de l'hippocampe dans le souvenir d'un contexte spatial ne fait aucun doute, il reste à modéliser le contexte temporel pour obtenir un bon proxy de la mémoire épisodique. Afin de modéliser cet aspect temporel de la mémoire épisodique, nous avons proposé d'utiliser des tâches nécessitant de mettre en ordre une séquence de mouvement. Ainsi, le sujet doit non seulement se rappeler le contexte spatial, mais aussi l'ordre dans lequel effectuer ses mouvements pour réaliser sa tâche (Rondi-Reig et al., 2005; Fouquet et al., 2010; voir aussi Wolbers et al., 2004). Ainsi, si la mémoire épisodique semble difficilement évaluable dans un test de navigation en environnement « ouvert », c'est-à-dire un environnement que le sujet peut explorer sans point de choix (une piscine de Morris par exemple), les environnements à intersection semblent représenter une bonne alternative afin d'obliger le sujet à mémoriser son trajet en fonction de l'environnement spatial (le Où) mais aussi de l'ordre dans lequel il doit réaliser ses mouvements (le Quand).

C'est dans ce contexte d'évaluation de la mémoire épisodique qu'avait été créé le Starmaze. Au départ, ce labyrinthe a été créé avec 3 intersections afin d'obtenir une séquence plus longue à mémoriser chez la souris et impliquant l'hippocampe. Plus récemment, l'équipe a montré qu'une séquence de deux virages pouvait être suffisante afin d'évaluer cette mémoire dépendante de l'hippocampe (Babayan et al., 2017). Les tâches de navigation complexe semblent donc être un bon outil pour tester la mémoire épisodique.

Dans mon étude, j'ai choisi de conserver un protocole avec 3 intersections car cela me permettait de réaliser une session de barrage sans augmenter excessivement le nombre d'allées à parcourir dans cette phase. Conserver un nombre similaire d'allées à parcourir dans les deux phases permet de limiter le risque de que les souris perdent leur motivation à chercher la plateforme après avoir visité un nombre d'allées similaire à la phase initiale.

5. La navigation et les fonctions exécutives

Bien que la définition des fonctions exécutives soit encore complexe aujourd'hui, il est admis qu'elles sont affectées dans le vieillissement normal (Kirova et al., 2015; Picq, 2007) mais aussi dans le vieillissement pathologique (Lapre et al., 2012; Rainville et al., 2002). Ces fonctions sont rarement évaluées à l'aide de test de navigation chez l'homme, mais nous allons maintenant faire des hypothèses sur la façon de procéder.

Dans le protocole mis en place au cours de mon projet, nous proposons une évaluation de trois fonctions exécutives : la mémoire de travail, la planification et la flexibilité.

La présence de la mémoire de travail parmi les fonctions exécutives peut prêter à débat. En effet, il existe une opposition entre personnes considérant cette fonction comme de la pure mémoire et celles la considérant comme une fonction exécutive. Chez l'homme, on parle d'ailleurs plutôt de mise à jour de la mémoire de travail que de mémoire de travail dans les fonctions exécutives. Chez l'homme, cette fonction est testée à l'aide des tests de n-back. Dans ces tests, le sujet est soumis à une série de stimuli pour lesquels il doit se rappeler l'ordre de présentation afin de pouvoir dire si le dernier stimulus présenté correspond à celui présenté deux (pour les 2-back) ou trois (pour les 3-back) positions plus tôt (Kirchner, 1958). Dans le cas du Starmaze, nous nous sommes intéressés aux allées périphériques ne contenant pas la plateforme pour tenter d'évaluer cette fonction. Ainsi, le stimulus présenté serait la visite d'un « faux » bras (un bras périphérique ne contenant pas la plateforme) et lorsque la souris revisite un tel bras, nous supposons qu'elle ne se rappelle pas l'avoir déjà visité récemment et présente donc un problème de mémoire de travail. Ainsi, si l'on considère la mémoire de travail comme faisant partie intégrante des fonctions exécutives, notre méthode d'évaluation semble être adaptée, à l'instar de ce qui existe en labyrinthe radial. Cependant, si nous considérons que seule la mise à jour de la mémoire de travail appartient à ces fonctions exécutives, notre méthode d'évaluation nécessiterait quelques modifications des scores calculés. En effet, afin de se rapprocher au mieux du test de N-back chez l'homme, nous pourrions observer à quelle fréquence la souris revisite éventuellement une même allée (qu'elle soit périphérique ou centrale) : deux fois consécutivement ou avec une allée d'intervalle. En assimilant simplement la séquence de bras visités à une séquence de stimulus N-back, il s'agirait de comparer le bras visité avec celui visité N positions plus tôt dans la séquence.

La deuxième fonction exécutive que nous évaluons est la planification. Pour cela, nous mesurons le temps de sortie de la souris du bras de départ lors du dernier essai optimisé pendant la phase d'apprentissage. Chez l'homme, la planification peut être évaluée à l'aide de la tour de Londres, un test au cours duquel le sujet doit réussir à organiser ses objets dans la configuration proposée par l'examineur à partir d'une configuration initiale (Shallice, 1982). Pour cela le sujet doit essayer de faire le moins d'erreur de déplacement possible tout en étant le plus rapide. Cela revient donc à organiser une séquence de mouvements, tout comme la souris doit le faire dans le Starmaze. Nous considérons que la souris réussit son essai si elle rejoint le point d'arrivée sans passer deux fois par un même endroit. Ainsi, nous considérons le temps mis pour sortir du bras de départ comme étant un temps de planification.

Cependant, ce paramètre étant fortement corrélé à la vitesse de nage, il semblerait judicieux d'obtenir un score de planification plus indépendant. Pour faire le parallèle avec le test de la

tour de Londres, nous pourrions considérer que la configuration finale à obtenir est la trajectoire optimale en 4 allées, alors que la configuration de départ est la mise dans le labyrinthe de la souris. Nous pourrions alors comptabiliser le nombre d'erreur d'allées que fait la souris comme étant des erreurs de planification. Cependant, ce paramètre ne pourrait s'appliquer que pour des souris qui ont appris cette trajectoire optimale. En effet, chez l'homme, le sujet a une vision de la configuration finale à obtenir et la connaît donc dès le départ. La souris doit donc elle aussi connaître cette trajectoire optimale au début de son essai. Or si l'on se réfère au critère d'apprentissage strict que nous avons défini dans la partie résultat, peu de souris connaissent réellement cette séquence optimale en fin d'apprentissage.

Enfin, la troisième fonction exécutive que nous évaluons à l'aide de notre protocole est la flexibilité. Là encore, il existe un débat sur le classement de la flexibilité dans les fonctions exécutives. En effet, ce terme peut rassembler des capacités très différentes : il peut s'agir d'être flexible dans le chemin emprunté pour rejoindre un but (comme dans notre test de barrage), il peut s'agir d'être flexible dans l'utilisation des indices environnementaux afin de rejoindre un nouveau but (comme dans les cas d'inversion de règle en piscine de Morris par exemple) ou simplement être flexible dans la modification d'une réponse automatique (comme dans notre Y-maze). Si ces trois comportements peuvent être considérés comme de la flexibilité, nos résultats chez les souris ApoE4 semblent indiquer clairement qu'ils sont très différents. En effet, à 6 mois, nos souris ApoE4 ne présentent pas de déficit de flexibilité dans le Starmaze en comparaison avec les souris ApoE3. A l'inverse, dans le test de Y-maze aquatique, les souris ApoE4 sont largement déficitaires par rapport aux souris ApoE3. Cette différence de résultats peut s'expliquer par la différence de flexibilité que pourrait évaluer ces deux tests.

En effet, les deux tests présentent des caractéristiques bien différentes. D'un côté, le Starmaze présente une tâche dans laquelle le sujet doit réussir à utiliser les indices visuels de l'environnement pour retrouver un but dont la localisation n'a pas changé mais dont le chemin pour y arriver est différent. Ainsi, cela demande à la souris d'être flexible sur le chemin parcouru et éventuellement sur la stratégie employée pour rejoindre la plateforme. En effet, si la souris avait pour habitude d'utiliser la stratégie de séquence pour rejoindre la plateforme en phase d'apprentissage, en phase de barrage, soit elle doit être capable de passer à une stratégie allocentrique pour rejoindre à nouveau la plateforme le plus directement possible, soit elle reste en stratégie de séquence et doit alors apprendre une nouvelle séquence de mouvements propres. Si elle utilisait déjà une stratégie allocentrique, elle doit quand même passer d'un chemin tournant à gauche à la première intersection à un chemin tournant à droite.

A l'inverse, dans le Y-maze aquatique, la souris ne possède pas d'indice visuel pour se repérer. L'apprentissage de la tâche dans ce test relèverait plus d'un apprentissage d'une réponse automatique à un stimulus. Cette automatisation de la réponse peut aussi venir du protocole utilisé. En effet, alors que dans le Starmaze la souris a au moins 30 minutes entre deux essais, dans le Y-maze les essais sont très rapprochés (sessions de 5 essais consécutifs espacé de 10 minutes maximum). Ainsi, dans la phase d'inversion de Y maze, on peut supposer que la flexibilité testée concerne de la flexibilité procédurale et ferait notamment intervenir une inhibition de réponse automatique, une autre fonction exécutive.

La navigation semble donc bien être un outil approprié pour tester les différentes fonctions cognitives. Cependant, la mise en place de scores d'évaluation chez les souris reste une tâche difficile car il n'existe pas de tests neuropsychologiques permettant de corréler directement ces scores aux fonctions évaluées. Pour s'assurer des fonctions testées par nos scores de navigation, nous pourrions par la suite réaliser le même protocole expérimental dans le Starmaze virtuel chez l'Homme, avec des sujets soumis à des tests neuropsychologiques au préalable afin de pouvoir comparer les résultats ou s'assurer que les circuits cérébraux impliqués soient les mêmes dans les deux types de test.

II. La nécessité des modèles animaux pour les stratégies médicamenteuses et leurs limites.

Au cours de mon travail, j'ai étudié plusieurs modèles souris, de la pathologie Alzheimer ou d'un facteur de risque de cette pathologie, et réaliser une étude pharmacologique. Cependant nous allons voir dans ce paragraphe que les phénotypes comportementaux observés chez les souris ne sont pas toujours en accord avec la description des symptômes décrits chez l'homme. Ainsi, j'ai pu montrer qu'un modèle de souris APPPS1, souvent utilisé pour les recherches dans la maladie d'Alzheimer présentaient des déficits significatifs de mémoires et de fonctions exécutives tout comme peuvent le présenter des patients Alzheimer. A l'inverse, chez des souris ApoE4 âgés de 6 ou 14 mois je n'ai pu mettre en évidence qu'un déficit de flexibilité dans une tâche que l'on pourrait qualifier d'apprentissage procédural. Pourtant, chez l'Homme, il existe de nombreuses études montrant que la possession du double allèle E4 du gène ApoE confère un risque de développer la maladie d'Alzheimer plus important que si l'on ne le possède pas (Farrer et al., 1997). Enfin, l'étude pharmacologique réalisée au cours de ma thèse a montré qu'une administration de donépézil chez un modèle de souris APPPS1 de 14 mois n'avait pas d'effet sur les performances cognitives de ces souris. Ces résultats ne doivent cependant pas remettre en cause l'intérêt des modèles animaux dans la compréhension des pathologies humaines ni dans la recherche de nouvelles stratégies médicamenteuses. En effet, ils permettent plutôt de discuter des limites de ces modèles et de la difficulté à reproduire des résultats pharmacologiques intéressants obtenus chez l'animal chez l'homme, ce que nous allons maintenant faire.

1. Le modèle ApoE4, un bon exemple des limites des modèles animaux.

L'utilisation de modèles animaux dans la recherche sur les pathologies humaines fait débat depuis longtemps notamment dans la recherche sur la maladie d'Alzheimer (Dodart et al., 2002; Gzil et al., 2008; Laurijssens et al., 2013). En effet, bien que de nombreuses espèces puissent être utilisés pour ces études (rongeurs, chiens, singe, etc) aucune ne reproduit exactement la maladie d'Alzheimer telle qu'elle est présente chez l'homme.

Par exemple, les avancées dans la génétique ont permis la création de multiples modèles de souris exprimant les gènes mutés responsables de la maladie d'Alzheimer chez l'homme (APP, PSEN1 et PSEN2). Cependant, ce genre de modèle présente plusieurs limites. D'abord, ils sont des modèles de la forme familiale de la maladie d'Alzheimer, qui représente moins d'1% des cas chez l'homme. D'autre part, ces modèles reposent en grande partie sur l'hypothèse

amyloïde de la maladie d'Alzheimer qui est elle-même discutée (J. Hardy, 2009). En effet, ces modèles font abstraction de la tauopathie qui est elle aussi très présente dans maladie d'Alzheimer. Oddo et al (2003) ont bien créé un triple modèle transgénique (APP ; PS1, Tau) exprimant à la fois de la bêta-amyloïde et des enchevêtrements de protéines tau, ce modèle reste là encore un modèle de la forme familiale de la maladie d'Alzheimer.

L'identification de facteur de risque génétique dans la forme sporadique de la maladie a permis de créer des modèles de souris exprimant ces gènes. C'est le cas du modèle de souris ApoE4 que nous avons utilisé au cours de nos travaux. Cependant, les résultats que nous avons obtenus avec ce modèle dans l'étude de leur cognition semblent montrer que cette souche de souris ne présente pas de déficit de type mnésique dans notre tâche de navigation du Starmaze, ce qui serait en contradiction avec les études chez l'homme. Plusieurs hypothèses peuvent expliquer ces résultats : la première vient des résultats contradictoires qui existent sur ces souris dans la littérature actuelle. Si des études montrent que ces souris semblent avoir des déficits cognitifs dès l'âge de 4 mois (Rodriguez et al., 2013) ou à 12 mois (Chouinard-Watkins et al., 2017), il semble que le genre de la souris (mâle ou femelle) utilisé au cours des études influe aussi sur la présence ou l'absence de ces déficits cognitifs (Grootendorst et al., 2005; Rodriguez et al., 2013). Ainsi, les femelles semblent présenter de plus gros déficits de mémoire spatiale que les mâles. Or dans notre étude, nous n'avons utilisé que des mâles. Par ailleurs, une étude ayant croisé des souris ApoE4 ou ApoE3 avec des souris hAPP a montré que les souris APP-ApoE4 réalisaient de meilleures performances spatiales que les souris APP-ApoE3 dans une tâche de piscine de Morris (Moreau et al., 2013) à un âge de 3 mois. A l'inverse, à l'âge de 7 mois, ce sont les souris APP-ApoE4 qui sont affectées dans des tâches de reconnaissance d'objet (version nouvelle localisation) ou de conditionnement de peur contextuel (Kornecook et al., 2010). Cela peut laisser penser que l'effet délétère de l'ApoE4 dans la maladie d'Alzheimer apparaîtrait tardivement. Si l'effet délétère de l'ApoE4 apparaît avec le vieillissement dans le cadre de la forme familiale de la maladie d'Alzheimer, mes résultats obtenus en Y-maze aquatique suggèrent que ce génotype pourrait être un accélérateur de vieillissement dans la flexibilité de type procédurale. En effet, mes souris ApoE4 de 6 mois ont des performances identiques à des souris normales de 14 mois alors que mes souris ApoE3 de 6 mois ont des performances similaires à celle de souris normales du même âge.

La deuxième hypothèse vient de la nature même du gène chez l'homme. En effet, avoir le gène ApoE4 chez l'homme ne signifie pas que l'on développera la maladie d'Alzheimer. Cela reste un facteur de risque. Ainsi, au sein d'une population homozygote ApoE4, certains individus ne développeront jamais la maladie d'Alzheimer. On peut donc supposer que l'étude de

performance de souris ApoE4 nécessiterait de se placer au niveau des performances individuelles plutôt qu'à l'échelle du groupe pour ainsi voir si l'on observe la même variabilité que chez l'homme.

A ce titre, le modèle ApoE4 pourrait être un bon modèle afin de chercher de nouveaux biomarqueurs moléculaires de la maladie d'Alzheimer. En effet, en faisant des corrélations entre performances cognitives individuelles et taux de marqueurs biologique chez ces souris, il pourrait être envisageable d'identifier de nouvelles cibles thérapeutiques. C'est ce que nous avons essayé de faire en analysant les taux de bêta-caténine, de protéine transmembranaire Snap25 et de la protéine Kibra chez nos souris de 6 mois dans la région hippocampique. Cependant, le dosage précis de protéine à l'échelle individuelle chez la souris étant difficile, et nos souris ApoE4 de 6 mois ne présentant pas de déficit cognitif hippocampique-dépendant, nous n'avons pu exploiter les résultats. Nous espérons cependant réussir à réaliser de telles corrélations avec les souris de 14 mois que nous avons utilisé dans les mois à venir.

2. Les études pharmacologiques chez le modèle murin.

Lors de notre étude pharmacologique réalisée avec le donépézil chez un modèle de souris APPPS1, nous n'avons pas observé d'amélioration des performances des souris traitées au donépézil en comparaison avec des souris non traitées. Pour autant, ces résultats ne doivent pas remettre en cause l'intérêt des modèles animaux dans la recherche pharmaceutique, plusieurs hypothèses pouvant expliquer les résultats que nous avons obtenus.

D'abord, le donepezil est un médicament utilisé afin d'augmenter le taux d'acétylcholine à la synapse. Il est donc plutôt utilisé dans le but de compenser la perte synaptique observé chez les patients Alzheimer. Or, le modèle de souris utilisé se caractérise plutôt par un dépôt amyloïde précoce dès l'âge de 2,5 mois que par une perte synaptique (Blanchard et al., 2003).

De plus, étant donné l'apparition de plaques amyloïdes dès l'âge de 2,5 mois chez ces souris, on peut aussi supposer qu'à 14 mois, les troubles cognitifs pouvant être causés par ces dépôts sont déjà beaucoup trop important pour être compensés par la prise de médicaments. Afin de tester cette hypothèse, il faudrait réaliser une étude avec des souris APPPS1 traitées au donépézil dès l'âge de 2,5 mois et jusqu'à atteindre les 14 mois soit au moment de l'apparition des plaques amyloïdes. Cependant, une telle stratégie présenterait certains risques. En effet, cela reviendrait à traiter des sujets n'ayant pas encore de déficit cognitif. Or, le donépézil pouvant avoir des effets secondaires néfastes, il est important de se poser la question de la balance risque/bénéfice à suivre un tel traitement. En effet, bien que des études aient montrés

aussi bien chez l'homme que chez l'animal que le donépétil pouvait avoir un effet bénéfique sur la cognition (Easton et al., 2013; Freret et al., 2012; Rahman et al., 2017; Waring et al., 2015; Yu et al., 2015), il est aujourd'hui reconnu que son effet dans le traitement de la maladie d'Alzheimer est limité (Adlimoghaddam et al., 2018).

Une autre hypothèse pouvant expliquer l'absence d'effet du donépétil dans notre étude pourrait provenir de la concentration utilisée. En effet, des études chez la souris ont montré que l'effet du donépétil chez la souris était dose-dépendant (Nagakura et al., 2013). Dans cette étude, un effet bénéfique est observé à une concentration de 1 mg/kg. En nous plaçant à 3mg/kg, nous pensions donc être à une concentration suffisante pour obtenir un possible effet. Cependant, au vu de l'âge de nos souris, il est possible que cette dose ce soit montré encore trop faible. Une nouvelle étude avec des souris du même âge et des concentrations plus élevées en donépétil pourrait permettre de répondre à cette question.

En conclusion, bien que les modèles animaux présentent des limites pour la recherche sur la maladie d'Alzheimer car aucun ne reproduit spécifiquement l'ensemble des symptômes présents chez l'Homme, ils restent cependant un bon outil pour l'étude d'un symptôme précis de cette maladie. Ainsi, ils peuvent permettre d'identifier de nouvelles cibles thérapeutiques et de chercher des drogues efficaces contre ces cibles. Cependant, bien que ces drogues puissent se montrer efficaces dans l'étude chez la souris, la transposition à l'homme peut être plus difficile de par la différence de physiologie entre l'espèce. Chez l'Homme, les voies pathologiques souvent dissociées chez le modèle murin agissent en parallèle et peuvent agir les unes sur les autres.

III. Vieillessement et Alzheimer.

Au cours de mes travaux, j'ai aussi réalisé une étude comparative entre vieillissement normal et pathologique. Si à 14 mois mes souris normales ne présentent pas de déficit cognitif majeur en comparaison à des souris de 6 mois, hormis un retard d'apprentissage dans le test du Y-maze, mes souris modèle de la forme familiale de maladie d'Alzheimer révèlent un déficit cognitif important. Quant au modèle ApoE4, il ne présentait aucun déficit cognitif à 14 mois alors qu'il présentait un déficit de flexibilité dans la tâche du Y-maze à 6 mois. Le vieillissement semble donc avoir un effet bien différent suivant les prédispositions génétiques des souris. Pour finir, nous allons donc discuter de l'enjeu que peut représenter le fait d'anticiper au plus tôt le type de vieillissement que vivra un individu en nous intéressant plus particulièrement au vieillissement pathologique de type Alzheimer sporadique. En effet plus l'anticipation d'un vieillissement pathologique sera efficace, plus vite celui-ci pourra être pris en charge.

1. Les différents stades de la maladie d'Alzheimer et l'apparition des troubles

Dans la maladie d'Alzheimer, les lésions cérébrales (plaques séniles et enchevêtrements neurofibrillaires) apparaissent bien en amont des troubles cognitifs. Une stratégie de dépistage précoce de la maladie d'Alzheimer est donc d'évaluer le taux de ces marqueurs (A β et Tau hyperphosphorylé). Cependant, un tel procédé posséderait plusieurs limites : d'une part, le prélèvement de ces biomarqueurs nécessite un prélèvement du liquide céphalorachidien par ponction lombaire, procédure qu'il est difficile de mettre en place en routine. D'autre part, la présence de b β a amyloïde ou de protéine tau peut exister chez des sujets sains qui ne développeront jamais la maladie d'Alzheimer, tout comme des patients peuvent développer la maladie en n'ayant qu'un seul de ces deux types de lésions (Derouesné, 2010). Etablir un diagnostic en ne se focalisant que sur ces deux biomarqueurs moléculaires apparaît donc insuffisant.

C'est pourquoi, il semble important de chercher d'autres biomarqueurs de la maladie qui soient plus facilement accessibles, via une prise de sang par exemple (Olazarán et al., 2015) pour des marqueurs moléculaires, ou via un dépistage de troubles cognitifs légers dès le stade adulte par exemple.

En ce qui concerne la méthode de dépistage des troubles cognitifs dès le stade adulte, il paraît intéressant d'utiliser un test rapide qui évalue une large gamme de fonctions cognitives en un seul passage. Comme nous l'avons vu au cours de notre travail et dans la littérature récente

(Coughlan et al., 2018; Lester et al., 2017; Lithfous et al., 2013), les tests de navigations semblent correspondre à ces critères, non seulement car ils permettent l'évaluation d'un grand nombre de fonctions cognitives et mettent en jeu des régions cérébrales diverses, mais aussi car ils peuvent être réalisés en réalité virtuelle chez l'homme et donc non soumis au biais du langage ou de l'interaction avec le médecin ce qui rendrait ce type de test universel. Dans l'idéal, une stratégie de dépistage précoce de la maladie d'Alzheimer consisterait donc à établir un « profil » de personne à risque en créant une base de données de performances cognitives de sujet adultes qui auraient été suivis afin de savoir s'ils ont fini par développer la maladie ou non.

L'inconvénient d'une telle stratégie réside dans le temps nécessaire au suivi de personnes de l'âge adulte jusqu'au stade âgé qui demanderait donc de pouvoir suivre ses personnes sur plusieurs décennies. En revanche, il serait possible d'établir plus rapidement une base de données par catégories d'âge afin de pouvoir indiquer au sujet l'état de ses fonctions cognitives par rapport à la moyenne. Afin de rendre cette base de données plus complète, il faudrait éventuellement corréler ces performances cognitives avec d'autres biomarqueurs soit moléculaires, soit cellulaires.

2. L'approche médicamenteuse

Les médicaments actuels utilisés dans le traitement de la maladie d'Alzheimer se concentrent uniquement sur la neurotransmission cholinergique ou glutamatergique. Bien que ces médicaments puissent avoir des effets bénéfiques sur la cognition durant une période, ils ne permettent ni de soigner la maladie d'Alzheimer, ni d'avoir un effet sur le long terme (Haute Autorité de Santé, 2009). De plus, comme semble le suggérer notre étude pharmacologique, ces médicaments pourraient être inefficaces lorsque la maladie est trop avancée. Ainsi, il apparaît nécessaire de trouver des molécules qui agiraient sur les processus en amont des lésions cérébrales. Là encore, cela demande un travail complexe et long qui peut être soumis à différents obstacles.

La première étape consiste à identifier une cible sur laquelle agir afin d'arrêter ou tout du moins de ralentir fortement le développement de ces lésions. La deuxième étape est de mettre en place une drogue capable d'agir contre cette molécule sans que cela n'implique d'effets secondaires trop néfastes et qui puissent passer la barrière hématoencéphalique, ce qui constitue une étape cruciale dans le développement d'un nouveau médicament dans les maladies neurodégénératives (Latta-Mahieu et al., 2018). Enfin, il faut s'assurer de l'effet d'une telle

drogue chez l'homme, ce qui représente souvent le principal facteur d'attrition pour le développement de ces médicaments.

En conclusion, la navigation apparaît posséder de nombreuses qualités dans la lutte contre la maladie d'Alzheimer. Elle pourrait permettre un dépistage précoce de la maladie par l'évaluation de multiples fonctions cognitives, augmenter la transposition des résultats obtenus en études pharmacologiques chez l'animal à l'homme à l'aide de test translationnel, et elle pourrait servir dans des thérapies non médicamenteuses. En effet, de par la large gamme de régions cérébrales qu'elle implique, pratiquer régulièrement des tests de navigation sous forme de jeu pourrait permettre d'accroître sa réserve cognitive et donc de diminuer le risque de développer la maladie (Stern, 2012).

BIBLIOGRAPHIE

- Aggleton, J. P., & Brown, M. W. (2006). Interleaving brain systems for episodic and recognition memory. *Trends in Cognitive Sciences*, 10(10), 455–463.
- Aggleton, J. P., & Nelson, A. J. D. (2015). Why do lesions in the rodent anterior thalamic nuclei cause such severe spatial deficits? *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 54, 131–144.
- Aggleton, J. P., Pralus, A., Nelson, A. J. D., & Hornberger, M. (2016). Thalamic pathology and memory loss in early Alzheimer's disease: moving the focus from the medial temporal lobe to Papez circuit. *Brain*, 139(7), 1877–1890.
- Albert, M., Moss, M. B., Blacker, D., Tanzi, R., & McArdle, J. J. (2007). Longitudinal change in cognitive performance among individuals with mild cognitive impairment. *Neuropsychology*, 21(2), 158–169.
- Alzheimer's Association. (2016). 2016 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association*, 12(4), 459–509.
- American Psychiatric Association., & American Psychiatric Association. DSM-5 Task Force. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders : DSM-5*.
- Amieva, H., Robert, P. H., Grandoulier, A.-S., Meillon, C., De Rotrou, J., Andrieu, S., Berr, C., et al. (2016). Group and individual cognitive therapies in Alzheimer's disease: the ETNA3 randomized trial. *International Psychogeriatrics*, 28(5).
- Anstey, K. J., Cherbuin, N., Budge, M., & Young, J. (2011). Body mass index in midlife and late-life as a risk factor for dementia: a meta-analysis of prospective studies. *Obesity Reviews*, 12(5), e426–e437.
- Anstey, K. J., von Sanden, C., Salim, A., & O'Kearney, R. (2007). Smoking as a Risk Factor for Dementia and Cognitive Decline: A Meta-Analysis of Prospective Studies. *American Journal of Epidemiology*, 166(4), 367–378.
- Apostolova, L. G., Hwang, K. S., Medina, L. D., Green, A. E., Braskie, M. N., Dutton, R. A., Lai, J., et al. (2011). Cortical and hippocampal atrophy in patients with autosomal dominant familial Alzheimer's disease. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 32(2), 118–125.
- Arleo, A., & Rondi-Reig, L. (2007). Multimodal Sensory Integration and Concurrent Navigation Strategies for Spatial Cognition in Real and Artificial Organisms. *Journal of Integrative Neuroscience*, 06(03), 327–366.
- Atkinson, R. C., & Shiffrin, R. M. (1971). The control of short-term memory. *Scientific American*, 225(2), 82–90.
- Auger, S. D., & Maguire, E. A. (2013). Assessing the mechanism of response in the retrosplenial cortex of good and poor navigators. *Cortex; a journal devoted to the study of the nervous system and behavior*, 49(10), 2904–13. Elsevier.
- Auriacombe, S., Orgogozo, J.-M., Dartigues, J.-F., Fabrigoule, C., Amieva, H., Lafont, S., & Rainville, C. (1998). Analysis of Error Types in the Trail Making Test Evidences an Inhibitory Deficit in Dementia of the Alzheimer Type. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology (Neuropsychology, Development and Cognition: Section A)*, 20(2), 280–285.
- Babayan, B. M., Watilliaux, A., Viejo, G., Paradis, A. L., Girard, B., & Rondi-Reig, L. (2017). A hippocampo-cerebellar centred network for the learning and execution of sequence-based navigation. *Scientific Reports*, 7(1), 1–16.
- Barnes, C. A. (1979). Memory deficits associated with senescence: A neurophysiological and behavioral study in the rat. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 93(1), 74–104.
- Baudic, S., Barba, G., Thibaudet, M., Smagghe, A., Remy, P., & Traykov, L. (2006). Executive function deficits in early Alzheimer's disease and their relations with episodic memory. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 21(1), 15–21.

- Beatty, W. W., Bierley, R. A., & Boyd, J. (1984). Amphetamine disrupts both working and reference memories of rats trained in a radial maze. *Behavioral and neural biology*, 42(2), 169–76.
- Bellassen, V., Igloi, K., de Souza, L. C., Dubois, B., & Rondi-Reig, L. (2012). Temporal Order Memory Assessed during Spatiotemporal Navigation As a Behavioral Cognitive Marker for Differential Alzheimer's Disease Diagnosis. *Journal of Neuroscience*, 32(6), 1942–1952.
- Belmin, J., Oasi, C., Folio, P., & Pariel-Madjlessi, S. (2007). Codex, un test ultra-rapide pour le repérage des démences chez les sujets âgés. *Revue de Geriatrie*, 32(8), 627–631.
- Bird, C. M., Chan, D., Hartley, T., Pijnenburg, Y. A., Rossor, M. N., & Burgess, N. (2009). Topographical short-term memory differentiates Alzheimer's disease from frontotemporal lobar degeneration. *Hippocampus*, 20(10), 1154–1169. Wiley-Blackwell.
- Blanchard, V., Moussaoui, S., Czech, C., Touchet, N., Bonici, B., Planche, M., Canton, T., et al. (2003). Time sequence of maturation of dystrophic neurites associated with A β deposits in APP/PS1 transgenic mice. *Experimental Neurology*, 184(1), 247–263.
- Blaser, N., Dell'Omo, G., Dell'Ariccia, G., Wolfer, D. P., & Lipp, H.-P. (2013). Testing cognitive navigation in unknown territories: homing pigeons choose different targets. *Journal of Experimental Biology*, 216(16), 3123–3131.
- Blodgett, H. C., & McCutchan, K. (1947). Place versus response learning in the simple T-maze. *Journal of Experimental Psychology*, 37(5), 412–422.
- Bose, A., Mouton-Liger, F., Paquet, C., Mazot, P., Vigny, M., Gray, F., & Hugon, J. (2011). Modulation of tau phosphorylation by the kinase PKR: Implications in Alzheimer's disease. *Brain Pathology*, 21(2), 189–200.
- Brady, A. M., & Floresco, S. B. (2015). Operant procedures for assessing behavioral flexibility in rats. *Journal of visualized experiments : JoVE*, (96), e52387. MyJoVE Corporation.
- Brandt, J., Aretouli, E., Neijstrom, E., Samek, J., Manning, K., Albert, M. S., & Bandeen-Roche, K. (2009). Selectivity of executive function deficits in mild cognitive impairment. *Neuropsychology*, 23(5), 607–618.
- Bussey, T. J., Padain, T. L., Skillings, E. A., Winters, B. D., Morton, A. J., & Saksida, L. M. (2008). The touchscreen cognitive testing method for rodents: how to get the best out of your rat. *Learning & memory (Cold Spring Harbor, N.Y.)*, 15(7), 516–23. Cold Spring Harbor Laboratory Press.
- Buzsáki, G., & Moser, E. I. (2013). Memory, navigation and theta rhythm in the hippocampal-entorhinal system. *Nature Neuroscience*, 16(2), 130–138. Nature Publishing Group.
- Byrne, P., Becker, S., & Burgess, N. (2007). Remembering the past and imagining the future: A neural model of spatial memory and imagery. *Psychological Review*, 114(2), 340–375.
- Cahusac, P. M. B., Miyashita, Y., & Rolls, E. T. (1989). Responses of hippocampal formation neurons in the monkey related to delayed spatial response and object-place memory tasks. *Behavioural Brain Research*, 33(3), 229–240. Elsevier.
- Campion, D., Dumanchin, C., Hannequin, D., Dubois, B., Belliard, S., Puel, M., Thomas-Anterion, C., et al. (1999). Early-onset autosomal dominant Alzheimer disease: prevalence, genetic heterogeneity, and mutation spectrum. *American journal of human genetics*, 65(3), 664–70.
- Cherrier, M. M., Mendez, M., & Perryman, K. (n.d.). Route learning performance in Alzheimer disease patients. *Neuropsychiatry, neuropsychology, and behavioral neurology*, 14(3), 159–68.
- Chersi, F., & Burgess, N. (2015). The Cognitive Architecture of Spatial Navigation: Hippocampal and Striatal Contributions. *Neuron*, 88(1), 64–77. Cell Press.

- Chouinard-Watkins, R., Vandal, M., Léveillé, P., Pinçon, A., Calon, F., & Plourde, M. (2017). Docosahexaenoic acid prevents cognitive deficits in human apolipoprotein E epsilon 4-targeted replacement mice. *Neurobiology of Aging*, 57, 28–35. Elsevier Inc.
- Cohen, N. J., & Squire, L. R. (1980). Preserved learning and retention of pattern-analyzing skill in amnesia: dissociation of knowing how and knowing that. *Science (New York, N.Y.)*, 210(4466), 207–10.
- Coughlan, G., Laczó, J., Hort, J., Minihane, A. M., & Hornberger, M. (2018). Spatial navigation deficits — overlooked cognitive marker for preclinical Alzheimer disease? *Nature Reviews Neurology*, 1–11.
- Cruts, M., Theuns, J., & Van Broeckhoven, C. (2012). Locus-specific mutation databases for neurodegenerative brain diseases. *Human Mutation*, 33(9), 1340–1344.
- Davis, K. E., Eacott, M. J., Easton, A., & Gigg, J. (2013). Episodic-like memory is sensitive to both Alzheimer’s-like pathological accumulation and normal ageing processes in mice. *Behavioural Brain Research*, 254, 73–82.
- Davis, V. A., Holbrook, R. I., Schumacher, S., Guilford, T., & Perera, T. B. de. (2014). Three-dimensional spatial cognition in a benthic fish, *Corydoras aeneus*. *Behavioural Processes*, 109, 151–156. Elsevier.
- Delotterie, D., Mathis, C., Cassel, J.-C., Dorner-Ciossek, C., & Marti, A. (2014). Optimization of Touchscreen-Based Behavioral Paradigms in Mice: Implications for Building a Battery of Tasks Taxing Learning and Memory Functions. (D. Blum, Ed.) *PLoS ONE*, 9(6), e100817. Public Library of Science.
- Derouesné, C., Poitreneau, J., Hugonot, L., Kalafat, M., Dubois, B., & Laurent, B. (1999). [Mini-Mental State Examination: a useful method for the evaluation of the cognitive status of patients by the clinician. Consensual French version]. *Presse médicale (Paris, France : 1983)*, 28(21), 1141–8.
- Desgranges, B., Baron, J.-C., & Eustache, F. (1998). The Functional Neuroanatomy of Episodic Memory: The Role of the Frontal Lobes, the Hippocampal Formation, and Other Areas. *NeuroImage*, 8(2), 198–213. Academic Press.
- Dodart, J., Mathis, C., & Bales, K. R. (2002). Does my mouse have Alzheimer’s disease?, 142–155.
- Doeller, C. F., Barry, C., & Burgess, N. (2010). Evidence for grid cells in a human memory network. *Nature*, 463(7281), 657–661. Nature Publishing Group.
- Dubois, B., Chupin, M., Hampel, H., Lista, S., Cavado, E., Croisile, B., Louis Tisserand, G., et al. (2015). Donepezil decreases annual rate of hippocampal atrophy in suspected prodromal Alzheimer’s disease. *JALZ*, 11, 1041–1049.
- Dubois, B., Feldman, H. H., Jacova, C., DeKosky, S. T., Barberger-Gateau, P., Cummings, J., Delacourte, A., et al. (2007). Research criteria for the diagnosis of Alzheimer’s disease: revising the NINCDS–ADRDA criteria. *The Lancet Neurology*, 6(8), 734–746. Elsevier.
- Dubois, B., Touchon, J., Portet, F., Ousset, P.-J., Vellas, B., & Michel, B. (2002). “Les 5 mots”, épreuve simple et sensible pour le diagnostic de la maladie d’Alzheimer. *Presse Medicale*, 31, 1696–9.
- Duke, L. M., & Kaszniak, A. W. (2000). Executive Control Functions in Degenerative Dementias: A Comparative Review. *Neuropsychology Review*, 10(2), 75–99. Kluwer Academic Publishers-Plenum Publishers.
- Dupret, D., Fabre, A., Döbrössy, M. D., Panatier, A., Rodríguez, J. J., Lamarque, S., Lemaire, V., et al. (2007). Spatial learning depends on both the addition and removal of new hippocampal neurons. *PLoS Biology*, 5(8), 1683–1694.
- Dupret, D., Revest, J. M., Koehl, M., Ichas, F., De Giorgi, F., Costet, P., Abrous, D. N., et al. (2008). Spatial relational memory requires hippocampal adult neurogenesis. *PLoS ONE*, 3(4).

- Eacott, M. J., Easton, A., & Zinkivskay, A. (2005). Recollection in an episodic-like memory task in the rat. *Learning & memory (Cold Spring Harbor, N.Y.)*, 12(3), 221–3. Cold Spring Harbor Laboratory Press.
- Eichenbaum, H. (1999). The hippocampus and mechanisms of declarative memory. *Behavioural brain research*, 103(2), 123–33.
- Eichenbaum, H., Stewart, C., & Morris, R. G. (1990). Hippocampal representation in place learning. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 10(11), 3531–42.
- Ekstrom, A. D., Kahana, M. J., Caplan, J. B., Fields, T. A., Isham, E. A., Newman, E. L., & Fried, I. (2003). Cellular networks underlying human spatial navigation. *Nature*, 425(6954), 184–188. Nature Publishing Group.
- Engle, J. R., Machado, C. J., Permenter, M. R., Vogt, J. A., Maurer, A. P., Bulleri, A. M., & Barnes, C. A. (2016). Network Patterns Associated with Navigation Behaviors Are Altered in Aged Nonhuman Primates. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 36(48), 12217–12227. Society for Neuroscience.
- Ennaceur, A. (2010). One-trial object recognition in rats and mice: Methodological and theoretical issues. *Behavioural Brain Research*, 215(2), 244–254. Elsevier B.V.
- Ennaceur, A., & Delacour, J. (1988). A new one-trial test for neurobiological studies of memory in rats. 1: Behavioral data. *Behavioural brain research*, 31(1), 47–59.
- Epelbaum, S., Bouteloup, V., Mangin, J. F., La Corte, V., Migliaccio, R., Bertin, H., Habert, M. O., et al. (2018). Neural correlates of episodic memory in the Memento cohort. *Alzheimer's and Dementia: Translational Research and Clinical Interventions*, 4, 224–233.
- Eustache, F., & Desgranges, B. (2008). MNESIS: Towards the Integration of Current Multisystem Models of Memory. *Neuropsychology Review*, 18(1), 53–69. Springer US.
- Eustache, F., Laisney, M., Lalevée, C., Pèlerin, A., Perrotin, A., Egret, S., Chételat, G., et al. (2015). Une nouvelle épreuve de mémoire épisodique : l'épreuve ESR-forme réduite (ESR-r), adaptée du paradigme ESR (encodage, stockage, récupération). *Revue de neuropsychologie*, 7(3), 217–225.
- Farrer, L. A., Cupples, L. A., Haines, J. L., Hyman, B., Kukull, W. A., Mayeux, R., Myers, R. H., et al. (n.d.). Effects of age, sex, and ethnicity on the association between apolipoprotein E genotype and Alzheimer disease. A meta-analysis. APOE and Alzheimer Disease Meta Analysis Consortium. *JAMA*, 278(16), 1349–56.
- Folstein, M. F., Folstein, S. E., & McHugh, P. R. (1975). “Mini-mental state”. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*, 12(3), 189–198.
- Foubert-samier, A., & Goizet, C. (2010). Génétique et maladie d'Alzheimer, 2(8), 194–196.
- Fouquet, C., Babayan, B. M., Watilliaux, A., Bontempi, B., Tobin, C., & Rondi-Reig, L. (2013). Complementary Roles of the Hippocampus and the Dorsomedial Striatum during Spatial and Sequence-Based Navigation Behavior. (W. Meck, Ed.) *PLoS ONE*, 8(6), e67232. Public Library of Science.
- Fouquet, C., Petit, G. H., Auffret, A., Gaillard, E., Rovira, C., Mariani, J., & Rondi-Reig, L. (2011). Early detection of age-related memory deficits in individual mice. *Neurobiology of Aging*, 32(10), 1881–1895. Elsevier Inc.
- Fouquet, C., Tobin, C., & Rondi-Reig, L. (2010). A new approach for modeling episodic memory from rodents to humans: The temporal order memory. *Behavioural Brain Research*, 215(2), 172–179.
- Frisoni, G. B., Rozzini, L., Gozzetti, A., Binetti, G., Zanetti, O., Bianchetti, A., Trabucchi, M., et al. (1999). Behavioral syndromes in Alzheimer's disease: Description and correlates. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 10(2), 130–138.

- Fyhn, M., Molden, S., Witter, M. P., Moser, E. I., & Moser, M. B. (2004). Spatial representation in the entorhinal cortex. *Science*, 305(5688), 1258–1264.
- Games, D., Adams, D., Alessandrini, R., Barbour, R., Borthellette, P., Blackwell, C., Carr, T., et al. (1995). Alzheimer-type neuropathology in transgenic mice overexpressing V717F β -amyloid precursor protein. *Nature*, 373(6514), 523–527.
- Glickman, S. E., & Jensen, G. D. (1961). The effects of hunger and thirst on Y-maze exploration. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 54(1), 83–85.
- Gotz, J., Chen, F., van Dorpe, J., & Nitsch, R. M. (2001). Formation of Neurofibrillary Tangles in P301L Tau Transgenic Mice Induced by Abeta 42 Fibrils. *Science*, 293(5534), 1491–1495.
- Grady, C. L., Haxby, J. V., Horwitz, B., Sundaram, M., Berg, G., Schapiro, M., Friedland, R. P., et al. (1988). Longitudinal study of the early neuropsychological and cerebral metabolic changes in dementia of the Alzheimer type. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 10(5), 576–596.
- Grafman, J., & Litvan, I. (1999). Importance of deficits in executive functions. *The Lancet*, 354(9194), 1921–1923. Elsevier.
- Graham, W. V., Bonito-Oliva, A., & Sakmar, T. P. (2017). Update on Alzheimer's Disease Therapy and Prevention Strategies. *Annual Review of Medicine*, 68(1), 413–430.
- GRANT, D. A., & BERG, E. A. (1948). A behavioral analysis of degree of reinforcement and ease of shifting to new responses in a Weigl-type card-sorting problem. *Journal of experimental psychology*, 38(4), 404–11.
- Grober, E., Buschke, H., & Korey, S. R. (1987). Genuine Memory Deficits in Dementia. *Developmental Neuropsychology*, 3(1), 13–36.
- Grootendorst, J., Bour, A., Vogel, E., Kelche, C., Sullivan, P. M., Dodart, J. C., Bales, K., et al. (2005). Human apoE targeted replacement mouse lines: H-apoE4 and h-apoE3 mice differ on spatial memory performance and avoidance behavior. *Behavioural Brain Research*, 159(1), 1–14.
- Gzil, F., Tobin, C., & Rondi-Reig, L. (2008). Rodent models of age-related cognitive disorders. A few considerations on their nature and limits, 358. Transworld Research Network.
- Hafting, T., Fyhn, M., Molden, S., Moser, M.-B., & Moser, E. I. (2005). Microstructure of a spatial map in the entorhinal cortex. *Nature*, 436(7052), 801–806.
- Hansen, R. A., Gartlehner, G., Webb, A. P., Morgan, L. C., Moore, C. G., & Jonas, D. E. (2008). Efficacy and safety of donepezil, galantamine, and rivastigmine for the treatment of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Clinical interventions in aging*, 3(2), 211–25.
- Hardy, J. (2009). The amyloid hypothesis for Alzheimer's disease: A critical reappraisal. *Journal of Neurochemistry*, 110(4), 1129–1134.
- Hardy, J. A., & Higgins, G. A. (1992). Alzheimer's disease: the amyloid cascade hypothesis. *Science (New York, N.Y.)*, 256(5054), 184–5.
- Hartley, T., Maguire, E. A., Spiers, H. J., & Burgess, N. (2003). The well-worn route and the path less traveled: distinct neural bases of route following and wayfinding in humans. *Neuron*, 37(5), 877–88.
- Heinze, S. (2017). Unraveling the neural basis of insect navigation. *Current Opinion in Insect Science*, 24, 58–67. Elsevier.
- Horner, A. E., Heath, C. J., Hvoslef-Eide, M., Kent, B. A., Kim, C. H., Nilsson, S. R. O., Alsö, J., et al. (2013). The touchscreen operant platform for testing learning and memory in rats and mice. *Nature Protocols*, 8(10), 1961–1984.
- Hort, J., Andel, R., Mokrisova, I., Gazova, I., Amlerova, J., Valis, M., Coulson, E. J., et al. (2014). Effect of donepezil in Alzheimer disease can be measured by a computerized human analog of the Morris water maze. *Neuro-degenerative diseases*, 13(2–3), 192–6.

- Hort, J., Laczó, J., Vyhná, M., Bojar, M., Bureš, J., & Vlček, K. (2007). *Spatial navigation deficit in amnesic mild cognitive impairment*. *PNAS March* (Vol. 6).
- Hsiung, G. Y. R., & Sadovnick, A. D. (2007). Genetics and dementia: Risk factors, diagnosis, and management. *Alzheimer's and Dementia*, 3(4), 418–427.
- Hugon, J., Mouton-Liger, F., Dumurgier, J., & Paquet, C. (2017). PKR involvement in Alzheimer's disease. *Alzheimer's Research and Therapy*, 9(1), 1–10. Alzheimer's Research & Therapy.
- Hutson, P. H., & Hogg, J. E. (1996). Effects of and interactions between antagonists for different sites on the NMDA receptor complex on hippocampal and striatal acetylcholine efflux in vivo. *European journal of pharmacology*, 295(1), 45–52.
- Hutton, M., Lendon, C. L., Rizzu, P., Baker, M., Froelich, S., Houlden, H., Pickering-Brown, S., et al. (1998). Association of missense and 5'-splice-site mutations in tau with the inherited dementia FTDP-17. *Nature*, 393(6686), 702–705. Nature Publishing Group.
- Iglói, K., Doeller, C. F., Berthoz, A., Rondi-Reig, L., & Burgess, N. (2010). Lateralized human hippocampal activity predicts navigation based on sequence or place memory. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 107(32), 14466–14471.
- Iglói, K., Doeller, C. F., Paradis, A.-L., Benchenane, K., Berthoz, A., Burgess, N., & Rondi-Reig, L. (2015). Interaction Between Hippocampus and Cerebellum Crus I in Sequence-Based but not Place-Based Navigation. *Cerebral Cortex*, 25(11), 4146–4154. Oxford University Press.
- Iglói, K., Zaoui, M., Berthoz, A., & Rondi-Reig, L. (2009). Sequential egocentric strategy is acquired as early as allocentric strategy: Parallel acquisition of these two navigation strategies. *Hippocampus*, 19(12), 1199–1211.
- Jacobs, J., Kahana, M. J., Ekstrom, A. D., Mollison, M. V., & Fried, I. (2010). A sense of direction in human entorhinal cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 107(14), 6487–92. National Academy of Sciences.
- Jarlier, F., Arleo, A., Petit, G. H., Lefort, J. M., Fouquet, C., Burguière, E., & Rondi-Reig, L. (2013). A Navigation Analysis Tool (NAT) to assess spatial behavior in open-field and structured mazes. *Journal of Neuroscience Methods*, 215(2), 196–209. Elsevier B.V.
- Jeffery, K. J., & O'Keefe, J. M. (1999). Learned interaction of visual and idiothetic cues in the control of place field orientation. *Experimental brain research*, 127(2), 151–61.
- Kalová, E., Vlček, K., Jarolímová, E., & Bureš, J. (2005). Allothetic orientation and sequential ordering of places is impaired in early stages of Alzheimer's disease: corresponding results in real space tests and computer tests. *Behavioural Brain Research*, 159(2), 175–186. Elsevier.
- Karp, A., Paillard-Borg, S., Wang, H. X., Silverstein, M., Winblad, B., & Fratiglioni, L. (2006). Mental, physical and social components in leisure activities equally contribute to decrease dementia risk. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 21(2), 65–73.
- Kesner, R. P., Farnsworth, G., & DiMattia, B. V. (1989). Double dissociation of egocentric and allocentric space following medial prefrontal and parietal cortex lesions in the rat. *Behavioral neuroscience*, 103(5), 956–61.
- Kirchner, W. K. (1958). Age differences in short-term retention of rapidly changing information. *Journal of experimental psychology*, 55(4), 352–8.
- Kirova, A.-M., Bays, R. B., Lagalwar, S., Kirova, A.-M., Bays, R. B., & Lagalwar, S. (2015). Working Memory and Executive Function Decline across Normal Aging, Mild Cognitive Impairment, and Alzheimer's Disease. *BioMed Research International*, 2015, 1–9.
- Knouff, C., Hinsdale, M. E., Mezdoor, H., Altenburg, M. K., Watanabe, M., Quarfordt, S. H., Sullivan, P. M., et al. (1999). Apo E structure determines VLDL clearance and atherosclerosis risk in mice. *Journal of Clinical Investigation*, 103(11), 1579–1586.

- Kopelman, M. D., Wilson, B. A., & Baddeley, A. D. (1989). The autobiographical memory interview: A new assessment of autobiographical and personal semantic memory in amnesic patients. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 11(5), 724–744.
- Kornecook, T. J., McKinney, A. P., Ferguson, M. T., & Dodart, J.-C. (2010). Isoform-specific effects of apolipoprotein E on cognitive performance in targeted-replacement mice overexpressing human APP. *Genes, Brain and Behavior*, 9(2), 182–192. Wiley/Blackwell (10.1111).
- Kropff, E., Carmichael, J. E., Moser, M.-B., & Moser, E. I. (2015). Speed cells in the medial entorhinal cortex. *Nature*, 523(7561), 419–424. Nature Publishing Group.
- Kunz, L., Schröder, T. N., Lee, H., Montag, C., Lachmann, B., Sariyska, R., Reuter, M., et al. (2015). Reduced grid-cell-like representations in adults at genetic risk for Alzheimer's disease. *Science (New York, N.Y.)*, 350(6259), 430–3. American Association for the Advancement of Science.
- Laczó, J., Andel, R., Vyhnalek, M., Vlcek, K., Magerova, H., Varjassyova, A., Tolar, M., et al. (2010). Human analogue of the morris water maze for testing subjects at risk of Alzheimer's disease. *Neuro-degenerative diseases*, 7(1–3), 148–52. Karger Publishers.
- Laczó, J., Andel, R., Vyhnalek, M., Vlcek, K., Nedelska, Z., Matoska, V., Gazova, I., et al. (2014). APOE and spatial navigation in amnesic MCI: Results from a computer-based test. *Neuropsychology*, 28(5), 676–684.
- Lapre, É., Postal, V., Bourdel-Marchasson, I., Boisson, C., & Mathey, S. (2012). Stimulation cognitive et fonctions exécutives dans la maladie d'Alzheimer : une étude pilote. *Revue de neuropsychologie*, 4(2), 123.
- Larner, A. J. (2013). Codex (cognitive disorders examination) for the detection of dementia and mild cognitive impairment. *Presse Medicale*, 42(12), e425–e428. Elsevier Masson SAS.
- Laurijssens, B., Aujard, F., & Rahman, A. (2013). Animal models of Alzheimer's disease and drug development. *Drug Discovery Today: Technologies*, 10(3), e319–e327. Elsevier Ltd.
- Lee, S. A., Ferrari, A., Vallortigara, G., & Sovrano, V. A. (2015). Boundary primacy in spatial mapping: Evidence from zebrafish (*Danio rerio*). *Behavioural Processes*, 119, 116–122. Elsevier.
- Lester, A. W., Moffat, S. D., Wiener, J. M., Barnes, C. A., & Wolbers, T. (2017a). The Aging Navigational System. *Neuron*, 95(5), 1019–1035.
- Lester, A. W., Moffat, S. D., Wiener, J. M., Barnes, C. A., & Wolbers, T. (2017b). The Aging Navigational System. *Neuron*, 95(5), 1019–1035. Elsevier Inc.
- Letenneur, L., Gilleron, V., Commenges, D., Helmer, C., Orgogozo, J. M., & Dartigues, J. F. (1999). Are sex and educational level independent predictors of dementia and Alzheimer's disease? Incidence data from the PAQUID project. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 66, 177–183.
- Lever, C., Burton, S., Jeewajee, A., O'Keefe, J., & Burgess, N. (2009). Boundary Vector Cells in the Subiculum of the Hippocampal Formation. *Journal of Neuroscience*, 29(31), 9771–9777.
- Levy-Lahad, E., Wasco, W., Poorkaj, P., Romano, D. M., Oshima, J., Pettingell, W. H., Yu, C. E., et al. (1995). Candidate gene for the chromosome 1 familial Alzheimer's disease locus. *Science (New York, N.Y.)*, 269(5226), 973–7.
- Levy, E., Carman, M. D., Fernandez-Madrid, I. J., Power, M. D., Lieberburg, I., van Duinen, S. G., Bots, G. T., et al. (1990). Mutation of the Alzheimer's disease amyloid gene in hereditary cerebral hemorrhage, Dutch type. *Science (New York, N.Y.)*, 248(4959), 1124–6.
- Leyhe, T., Müller, S., Milian, M., Eschweiler, G. W., & Saur, R. (2009). Impairment of episodic and semantic autobiographical memory in patients with mild cognitive impairment and early Alzheimer's disease. *Neuropsychologia*, 47(12), 2464–2469. Pergamon.

- Van der Linden, M., Coyette, F., Poitrenaud, J., Kalafat, M., Calicis, F., Wyns, C., Adam, S., et al. (2004). L'épreuve de rappel libre/ rappel indicé à 16 items (RL/RI-16). *L'évaluation des troubles de la mémoire: présentation de quatre tests de mémoire épisodique avec leur étalonnage*, (April 2016), 25–47.
- Liraz, O., Boehm-Cagan, a, & Michaelson, D. M. (2013). ApoE4 induces Abeta42, tau, and neuronal pathology in the hippocampus of young targeted replacement apoE4 mice. *Mol Neurodegener*, 8(1), 16.
- Magnin, E., Dumurgier, J., Bouaziz-Amar, E., Bombois, S., Wallon, D., Gabelle, A., Lehmann, S., et al. (2017). Les biomarqueurs du liquide cérébro-spinal dans la maladie d'Alzheimer : un outil de recherche utile dans la pratique clinique courante des consultations mémoire pour les cas complexes. *Revue de Medecine Interne*, 38(4), 250–255. Société Nationale Française de Médecine Interne (SNFMI).
- Mar, A. C., Horner, A. E., Nilsson, S. R. O., Alsiö, J., Kent, B. A., Kim, C. H., Holmes, A., et al. (2013). The touchscreen operant platform for assessing executive function in rats and mice. *Nature Protocols*, 8(10), 1985–2005.
- Masters, C. L., Bateman, R., Blennow, K., Rowe, C. C., Sperling, R. A., & Cummings, J. L. (2015). Alzheimer's disease. *Nature Reviews Disease Primers*, 1, 1–18. Macmillan Publishers Limited.
- Maurin, H., Chong, S.-A., Kraev, I., Davies, H., Kremer, A., Seymour, C. M., Lechat, B., et al. (2014). Early Structural and Functional Defects in Synapses and Myelinated Axons in Stratum Lacunosum Moleculare in Two Preclinical Models for Tauopathy. (J. Vitorica, Ed.) *PLoS ONE*, 9(2), e87605.
- Mayer, U., Pecchia, T., Bingman, V. P., Flore, M., & Vallortigara, G. (2016). Hippocampus and medial striatum dissociation during goal navigation by geometry or features in the domestic chick: An immediate early gene study. *Hippocampus*, 26(1), 27–40.
- McKhann, G., Drachman, D., Folstein, M., Katzman, R., Price, D., & Stadlan, E. M. (1984). 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*, 34(7), 939–44.
- Merck, C., Charnallet, A., Auriacombe, S., Belliard, S., Hahn-Barma, V., Kremin, H., Lemesle, B., et al. (2011). La batterie d'évaluation des connaissances sémantiques du GRECO (BECS-GRECO) : validation et données normatives. *Revue de neuropsychologie*, 3(4), 235.
- Milner, B., Squire, L. R., & Kandel, E. R. (1998). Cognitive Neuroscience and the Study of Memory. *Neuron*, 20(3), 445–468. Cell Press.
- Miyake, A., Friedman, N. P., Emerson, M. J., Witzki, A. H., Howerter, A., & Wager, T. D. (2000). The Unity and Diversity of Executive Functions and Their Contributions to Complex "Frontal Lobe" Tasks: A Latent Variable Analysis. *Cognitive Psychology*, 41(1), 49–100. Academic Press.
- Moffat, S. D., Kennedy, K. M., Rodrigue, K. M., & Raz, N. (2007). Extrahippocampal Contributions to Age Differences in Human Spatial Navigation. *Cerebral Cortex*, 17(6), 1274–1282.
- Moffat, S. D., Zonderman, A. B., & Resnick, S. M. (2001). Age differences in spatial memory in a virtual environment navigation task. *Neurobiology of Aging*, 22(5), 787–796. Elsevier.
- Mokrisova, I., Laczó, J., Andel, R., Gazova, I., Vyhnaček, M., Nedelska, Z., Levčík, D., et al. (2016). Real-space path integration is impaired in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Behavioural Brain Research*, 307, 150–158. Elsevier.
- Monsell, S. (2003). Task switching. *Trends in Cognitive Sciences*, 7(3), 134–140. Elsevier Current Trends.

- Moreau, P. H., Bott, J. B., Zerbinatti, C., Renger, J. J., Kelche, C., Cassel, J. C., & Mathis, C. (2013). ApoE4 confers better spatial memory than apoE3 in young adult hAPP-Yac/apoE-TR mice. *Behavioural Brain Research*, 243(1), 1–5. Elsevier B.V.
- Morganti, F., Stefanini, S., & Riva, G. (2013). From allo- to egocentric spatial ability in early Alzheimer's disease: a study with virtual reality spatial tasks. *Cognitive neuroscience*, 4(3–4), 171–80.
- Morice, E., Billard, J.-M., Denis, C., Mathieu, F., Betancur, C., Epelbaum, J., Giros, B., et al. (2007). Parallel Loss of Hippocampal LTD and Cognitive Flexibility in a Genetic Model of Hyperdopaminergia. *Neuropsychopharmacology*, 32(10), 2108–2116. Nature Publishing Group.
- Morris, R. (1984). Developments of a water-maze procedure for studying spatial learning in the rat. *Journal of Neuroscience Methods*, 11(1), 47–60. Elsevier.
- Morris, R. G. (2001). Episodic-like memory in animals: psychological criteria, neural mechanisms and the value of episodic-like tasks to investigate animal models of neurodegenerative disease. *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences*, 356(1413), 1453–65. The Royal Society.
- Morris, R. G. M., Garrud, P., Rawlins, J. N. P., & O'Keefe, J. (1982). Place navigation impaired in rats with hippocampal lesions. *Nature*, 297(5868), 681–683. Nature Publishing Group.
- Mouton-Liger, F., Paquet, C., Dumurgier, J., Bouras, C., Pradier, L., Gray, F., & Hugon, J. (2012). Oxidative stress increases BACE1 protein levels through activation of the PKR-eIF2 α pathway. *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Basis of Disease*, 1822(6), 885–896. Elsevier B.V.
- Mouton-Liger, F., Paquet, C., Dumurgier, J., Lapalus, P., Gray, F., Laplanche, J. L., & Hugon, J. (2012). Increased cerebrospinal fluid levels of double-stranded rna-dependant protein kinase in alzheimer's disease. *Biological Psychiatry*, 71(9), 829–835. Elsevier Inc.
- Mullan, M., Crawford, F., Axelman, K., Houlden, H., Lilius, L., Winblad, B., & Lannfelt, L. (1992). A pathogenic mutation for probable Alzheimer's disease in the APP gene at the N-terminus of β -amyloid. *Nature Genetics*, 1(5), 345–347.
- Narme, P., Tonini, A., Khatir, F., Schiaratura, L., Clément, S., & Samson, S. (2012). Thérapies non médicamenteuses dans la maladie d'Alzheimer: Comparaison d'ateliers musicaux et non musicaux. *Gériatrie et Psychologie Neuropsychiatrie du Vieillissement*, 10(2), 215–224.
- Noel, M., Dumez, K., Recher, C., Luyat, M., & Dujardin, S. (2014). Évaluation de la mémoire épisodique des personnes âgées : normalisation d'une nouvelle épreuve de mémoire avec items auto-initiés (MAI). *Gériatrie et Psychologie Neuropsychiatrie du Vieillissement*, 12(4), 440–447.
- O'Keefe, J., & Dostrovsky, J. (1971). The hippocampus as a spatial map. Preliminary evidence from unit activity in the freely-moving rat. *Brain Research*, 34(1), 171–175. Elsevier.
- O'Keefe, J., & Nadel, L. (1978). The Hippocampus as a Cognitive Map. *The Journal of Nervous and Mental Disease* (Vol. 168, pp. 191–192).
- Oakley, H., Cole, S. L., Logan, S., Maus, E., Shao, P., Craft, J., Guillozet-Bongaarts, A., et al. (2006). Intraneuronal beta-Amyloid Aggregates, Neurodegeneration, and Neuron Loss in Transgenic Mice with Five Familial Alzheimer's Disease Mutations: Potential Factors in Amyloid Plaque Formation. *Journal of Neuroscience*, 26(40), 10129–10140.
- Oddo, S., Caccamo, A., Shepherd, J. D., Murphy, M. P., Golde, T. E., Kaye, R., Metherate, R., et al. (2003). Triple-Transgenic Model of Alzheimer's Disease with Plaques and Tangles: Intracellular A β and Synaptic Dysfunction. *Neuron*, 39(3), 409–421. Cell Press.
- Olton, D. S., & Samuelson, R. J. (1976). Remembrance of places passed: Spatial memory in rats. *Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes*, 2(2), 97–116.

- Oomen, C. A., Hvoslef-Eide, M., Heath, C. J., Mar, A. C., Horner, A. E., Bussey, T. J., & Saksida, L. M. (2013). The touchscreen operant platform for testing working memory and pattern separation in rats and mice. *Nature Protocols*, 8(10), 2006–2021. Nature Publishing Group.
- Osenkowski, P., Ye, W., Wang, R., Wolfe, M. S., & Selkoe, D. J. (2008). Direct and Potent Regulation of γ -Secretase by Its Lipid Microenvironment. *Journal of Biological Chemistry*, 283(33), 22529–22540.
- Owen, A. M., Downes, J. J., Sahakian, B. J., Polkey, C. E., & Robbins, T. W. (1990). Planning and spatial working memory following frontal lobe lesions in man. *Neuropsychologia*, 28(10), 1021–1034. Pergamon.
- Owen, A. M., Roberts, A. C., Polkey, C. E., Sahakian, B. J., & Robbins, T. W. (1991). Extra-dimensional versus intra-dimensional set shifting performance following frontal lobe excisions, temporal lobe excisions or amygdalo-hippocampectomy in man. *Neuropsychologia*, 29(10), 993–1006. Pergamon.
- Packard, M. G., & McGaugh, J. L. (1992). Double dissociation of fornix and caudate nucleus lesions on acquisition of two water maze tasks: further evidence for multiple memory systems. *Behavioral neuroscience*, 106(3), 439–46.
- Packard, M. G., & McGaugh, J. L. (1996). Inactivation of Hippocampus or Caudate Nucleus with Lidocaine Differentially Affects Expression of Place and Response Learning. *Neurobiology of Learning and Memory*, 65(1), 65–72. Academic Press.
- Pai, M.-C., & Jacobs, W. J. (2004). Topographical disorientation in community-residing patients with Alzheimer's disease. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 19(3), 250–255. Wiley-Blackwell.
- Pai, M.-C., & Yang, Y.-C. (2013). Impaired Translation of Spatial Representation in Young Onset Alzheimer's Disease Patients. *Current Alzheimer Research*, 10(1), 95–103.
- Paquet, C., Amin, J., Mouton-Liger, F., Nasser, M., Love, S., Gray, F., Pickering, R. M., et al. (2015). Effect of active A β immunotherapy on neurons in human Alzheimer's disease. *Journal of Pathology*, 235(5), 721–730.
- Pengas, G., Williams, G. B., Acosta-Cabronero, J., Ash, T. W. J., Hong, Y. T., Izquierdo-Garcia, D., Fryer, T. D., et al. (2012). The relationship of topographical memory performance to regional neurodegeneration in Alzheimer's disease. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 4, 17. Frontiers.
- Picq, J.-L. (1993). Radial maze performance in young and aged grey mouse lemurs (*Microcebus murinus*). *Primates*, 34(2), 223–226. Springer-Verlag.
- Picq, J.-L. (2007). Aging affects executive functions and memory in mouse lemur primates. *Experimental Gerontology*, 42(3), 223–232. Pergamon.
- Picq, J. L., Aujard, F., Volk, A., & Dhenain, M. (2012). Age-related cerebral atrophy in nonhuman primates predicts cognitive impairments. *Neurobiology of Aging*, 33(6), 1096–1109. Elsevier Inc.
- Piolino, P., Desgranges, B., & Eustache, F. (2000). *La mémoire autobiographique : théorie et pratique*. Solal.
- Plancher, G., Tirard, A., Gyselinck, V., Nicolas, S., & Piolino, P. (2012). Using virtual reality to characterize episodic memory profiles in amnesic mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: Influence of active and passive encoding. *Neuropsychologia*, 50(5), 592–602. Pergamon.
- Plassman, B. L., Havlik, R. J., Steffens, D. C., Helms, M. J., Newman, T. N., Drosdick, D., Phillips, C., et al. (2000). Documented head injury in early adulthood and risk of Alzheimer's disease and other dementias. *Neurology*, 55(8), 1158–1166.

- Poirel, O., Mella, S., Videau, C., Ramet, L., Davoli, M. A., Herzog, E., Katsel, P., et al. (2018). Moderate decline in select synaptic markers in the prefrontal cortex (BA9) of patients with Alzheimer's disease at various cognitive stages. *Scientific Reports*, 8(1), 938. Nature Publishing Group.
- Possin, K. L., Sanchez, P. E., Anderson-Bergman, C., Fernandez, R., Kerchner, G. A., Johnson, E. T., Davis, A., et al. (2016). Cross-species translation of the Morris maze for Alzheimer's disease. *The Journal of Clinical Investigation*, 126(2), 779–783. American Society for Clinical Investigation.
- Pozueta, J., Lefort, R., & Shelanski, M. L. (2013). Synaptic changes in Alzheimer's disease and its models. *Neuroscience*, 251, 51–65.
- Prince, M., Wimo, A., Guerchet, M., Ali, G.-C., Wu, Y.-T., & Prina, M. (2015). World Alzheimer Report 2015: The Global Impact of Dementia. *Alzheimer's Disease International*, 87.
- Rainville, C., Amieva, H., Lafont, S., Dartigues, J.-F., Orgogozo, J.-M., & Fabrigoule, C. (2002). Executive function deficits in patients with dementia of the Alzheimer's type: A study with a Tower of London task. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 17(6), 513–530. No longer published by Elsevier.
- Rainville, C., Lepage, E., Gauthier, S., Kergoat, M.-J., & Belleville, S. (2012). Executive function deficits in persons with mild cognitive impairment: A study with a Tower of London task. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 34(3), 306–324.
- Reitz, C., Brayne, C., & Mayeux, R. (2011). Epidemiology of Alzheimer disease. *Nature Reviews Neurology*, 7(3), 137–152. Nature Publishing Group.
- Reverte, I., Klein, A. B., Ratner, C., Domingo, J. L., & Colomina, M. T. (2012). Behavioral phenotype and BDNF differences related to apoE isoforms and sex in young transgenic mice. *Experimental Neurology*, 237(1), 116–125. Elsevier Inc.
- Robertson, R. G., Rolls, E. T., Georges-François, P., & Panzeri, S. (1999). Head direction cells in the primate pre-subiculum. *Hippocampus*, 9(3), 206–219.
- Rodriguez, G. A., Burns, M. P., Weeber, E. J., Rodriguez, G. A., Burns, M. P., Weeber, E. J., & Rebeck, G. W. (2013). learning and memory , with reduced dendritic spine density in the medial entorhinal cortex Young APOE4 targeted replacement mice exhibit poor spatial learning and memory , with reduced dendritic spine density in the medial entorhinal cortex, 256–266.
- Rogers, D. C., Fisher, E. M., Brown, S. D., Peters, J., Hunter, A. J., & Martin, J. E. (1997). Behavioral and functional analysis of mouse phenotype: SHIRPA, a proposed protocol for comprehensive phenotype assessment. *Mammalian genome: official journal of the International Mammalian Genome Society*, 8(10), 711–3.
- Rondi-Reig, L. (2006). Impaired Sequential Egocentric and Allocentric Memories in Forebrain-Specific-NMDA Receptor Knock-Out Mice during a New Task Dissociating Strategies of Navigation. *Journal of Neuroscience*, 26(15), 4071–4081.
- Rondi-Reig, L., Petit, G., Arleo, A., & Burguiere, E. (2005). The starmaze: a new paradigm to characterize multiple spatial navigation strategies. ?
- Rosen, W. G., Mohs, R. C., & Davis, K. L. (1984). A new rating scale for Alzheimer's disease. *American Journal of Psychiatry*, 141(11), 1356–1364.
- Rotenberg, A., Mayford, M., Hawkins, R. D., Kandel, E. R., & Muller, R. U. (1996). Mice Expressing Activated CaMKII Lack Low Frequency LTP and Do Not Form Stable Place Cells in the CA1 Region of the Hippocampus. *Cell*, 87(7), 1351–1361. Cell Press.
- Sahakian, B. J., Morris, R. G., Evenden, J. L., Heald, A., Levy, R., Philpot, M., & Robbins, T. W. (1988). A comparative study of visuospatial memory and learning in alzheimer-type dementia and parkinson's disease. *Brain*, 111(3), 695–718. Oxford University Press.

- Sando, S. B., Melquist, S., Cannon, A., Hutton, M., Sletvold, O., Saltvedt, I., White, L. R., et al. (2008). Risk-reducing effect of education in Alzheimer's disease. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 23(11), 1156–1162.
- Sarter, M., Bodewitz, G., & Stephens, D. N. (1988). Attenuation of scopolamine-induced impairment of spontaneous alteration behaviour by antagonist but not inverse agonist and agonist beta-carbolines. *Psychopharmacology*, 94(4), 491–5.
- Schindowski, K., Bretteville, A., Leroy, K., Bégard, S., Brion, J.-P., Hamdane, M., & Buée, L. (2006). Alzheimer's Disease-Like Tau Neuropathology Leads to Memory Deficits and Loss of Functional Synapses in a Novel Mutated Tau Transgenic Mouse without Any Motor Deficits. *The American Journal of Pathology*, 169(2), 599–616. Elsevier.
- Serino, S., Cipresso, P., Morganti, F., & Riva, G. (2014). The role of egocentric and allocentric abilities in Alzheimer's disease: A systematic review. *Ageing Research Reviews*, 16, 32–44. Elsevier.
- Shallice, T. (1982). Specific impairments of planning. *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences*, 298(1089), 199–209. The Royal Society.
- Sherrington, R., Rogaev, E. I., Liang, Y., Rogaeva, E. A., Levesque, G., Ikeda, M., Chi, H., et al. (1995). Cloning of a gene bearing missense mutations in early-onset familial Alzheimer's disease. *Nature*, 375(6534), 754–760. Nature Publishing Group.
- Shine, J. P., Valdés-Herrera, J. P., Hegarty, M., & Wolbers, T. (2016). The Human Retrosplenial Cortex and Thalamus Code Head Direction in a Global Reference Frame. *The Journal of Neuroscience*, 36(24), 6371–6381.
- Sisodia, S. S., & St George-Hyslop, P. H. (2002). γ -Secretase, notch, A β and alzheimer's disease: Where do the presenilins fit in? *Nature Reviews Neuroscience*, 3(4), 281–290.
- Solstad, T., Boccara, C. N., Kropff, E., Moser, M.-B., & Moser, E. I. (2008). Representation of geometric borders in the entorhinal cortex. *Science (New York, N.Y.)*, 322(5909), 1865–8. American Association for the Advancement of Science.
- Spieler, D. H., Balota, D. A., & Faust, M. E. (1996). Stroop performance in healthy younger and older adults and in individuals with dementia of the Alzheimer's type. *Journal of experimental psychology. Human perception and performance*, 22(2), 461–79.
- Squire, L. R. (2004). Memory systems of the brain: A brief history and current perspective. *Neurobiology of Learning and Memory*, 82(3), 171–177. Academic Press.
- Squire, L. R., Knowlton, B., & Musen, G. (1993). The Structure and Organization of Memory. *Annual Review of Psychology*, 44(1), 453–495. Annual Reviews 4139 El Camino Way, P.O. Box 10139, Palo Alto, CA 94303-0139, USA .
- Stern, Y. (2012). Cognitive reserve in ageing and Alzheimer's disease. *The Lancet Neurology*, 11(11), 1006–1012. Elsevier.
- Stroop, J. R. (1935). Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of Experimental Psychology*, 18(6), 643–662.
- Sullivan, P. M., Mezdour, H., Aratani, Y., Knouff, C., Najib, J., Reddick, R. L., Quarfordt, S. H., et al. (1997). Targeted replacement of the mouse apolipoprotein E gene with the common human APOE3 allele enhances diet-induced hypercholesterolemia and atherosclerosis. *The Journal of biological chemistry*, 272(29), 17972–80.
- Talpos, J. C., Winters, B. D., Dias, R., Saksida, L. M., & Bussey, T. J. (2009). A novel touchscreen-automated paired-associate learning (PAL) task sensitive to pharmacological manipulation of the hippocampus: a translational rodent model of cognitive impairments in neurodegenerative disease. *Psychopharmacology*, 205(1), 157–168. Springer-Verlag.
- Tangen, G. G., Engedal, K., Bergland, A., Moger, T. A., Hansson, O., & Mengshoel, A. M. (2015). Spatial navigation measured by the Floor Maze Test in patients with subjective cognitive impairment, mild cognitive impairment, and mild Alzheimer's disease. *International Psychogeriatrics*, 27(8), 1401–1409.

- Tariot, P. N., Farlow, M. R., Grossberg, G. T., Graham, S. M., McDonald, S., Gergel, I., & for the Memantine Study Group. (2004). Memantine Treatment in Patients With Moderate to Severe Alzheimer Disease Already Receiving Donepezil. *JAMA*, 291(3), 317.
- Taube, J. S. (1995). *Head Direction Cells Recorded in the Anterior Thalamic Nuclei of Freely Moving Rats. The Journal of Neuroscience* (Vol. 15).
- Taube, J. S. (2007). The Head Direction Signal: Origins and Sensory-Motor Integration. *Annual Review of Neuroscience*, 30(1), 181–207. Annual Reviews.
- Taube, J. S., Muller, R. U., & Ranck, J. B. (1990a). Head-direction cells recorded from the postsubiculum in freely moving rats. I. Description and quantitative analysis. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 10(2), 420–35.
- Taube, J. S., Muller, R. U., & Ranck, J. B. (1990b). Head-direction cells recorded from the postsubiculum in freely moving rats. II. Effects of environmental manipulations. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 10(2), 436–47. Society for Neuroscience.
- Terry, R. D., Masliah, E., Salmon, D. P., Butters, N., Deteresa, R., Hill, R., Hansen, L. A., et al. (1991). Physical Basis of Cognitive Alterations in Alzheimer ' s Disease : Synapse h s s Is the Major Correlate of Cognitive Impairment. *Annals of Neurology*, 30(4), 572–580.
- Terwel, D., Lasrado, R., Snauwaert, J., Vandeweert, E., Van Haesendonck, C., Borghgraef, P., & Van Leuven, F. (2005). Changed conformation of mutant Tau-P301L underlies the moribund tauopathy, absent in progressive, nonlethal axonopathy of Tau-4R/2N transgenic mice. *The Journal of biological chemistry*, 280(5), 3963–73.
- Toodayan, N. (2016). Professor Alois Alzheimer (1864–1915): Lest we forget. *Journal of Clinical Neuroscience*, 31, 47–55. Elsevier Ltd.
- Tran, T. M., & Godefroy, O. (2011). La Batterie d'Évaluation des Troubles Lexicaux : effet des variables démographiques et linguistiques, reproductibilité et seuils préliminaires. *Revue de neuropsychologie*, 3(1), 52.
- Trinh, M. A., Kaphzan, H., Wek, R. C., Pierre, P., Cavener, D. R., & Klann, E. (2012). Brain-Specific Disruption of the eIF2 α Kinase PERK Decreases ATF4 Expression and Impairs Behavioral Flexibility. *Cell Reports*, 1(6), 676–688. The Authors.
- Tronel, S., Charrier, V., Sage, C., Maitre, M., Leste-Lasserre, T., & Abrous, D. N. (2015). Adult-born dentate neurons are recruited in both spatial memory encoding and retrieval. *Hippocampus*, 25(11), 1472–1479.
- Troy Harker, K., & Whishaw, I. Q. (2004). A reaffirmation of the retrosplenial contribution to rodent navigation: reviewing the influences of lesion, strain, and task. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 28(5), 485–496.
- Tu, S., Wong, S., Hodges, J. R., Irish, M., Piguet, O., & Hornberger, M. (2015). Lost in spatial translation – A novel tool to objectively assess spatial disorientation in Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. *Cortex*, 67, 83–94. Elsevier.
- Tulving, E. (1972). Episodic and semantic memory. *Organization of memory*.
- Tulving, E. (2001). Episodic memory and common sense: how far apart? *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 356(1413), 1505–1515.
- Ulanovsky, N., & Moss, C. F. (2007). Hippocampal cellular and network activity in freely moving echolocating bats. *Nature Neuroscience*, 10(2), 224–233.
- Vagelatos, N. T., & Eslick, G. D. (2013). Type 2 diabetes as a risk factor for Alzheimer's disease: the confounders, interactions, and neuropathology associated with this relationship. *Epidemiologic reviews*, 35(1), 152–60.
- Vellas, B., Andrieu, S., Sampaio, C., Coley, N., Wilcock, G., & European Task Force Group. (2008). Endpoints for trials in Alzheimer's disease: a European task force consensus. *The Lancet Neurology*, 7(5), 436–450.

- Villemagne, V. L., Burnham, S., Bourgeat, P., Brown, B., Ellis, K. A., Salvado, O., Szeke, C., et al. (2013). Amyloid β deposition, neurodegeneration, and cognitive decline in sporadic Alzheimer's disease: a prospective cohort study. *The Lancet Neurology*, 12(4), 357–367. Elsevier.
- Wang, J. Z., Xia, Y. Y., Grundke-Iqbal, I., & Iqbal, K. (2012). Abnormal hyperphosphorylation of tau: Sites, regulation, and molecular mechanism of neurofibrillary degeneration. *Advances in Alzheimer's Disease*, 3(June), 123–139.
- Ward, A., Tardiff, S., Dye, C., & Arrighi, H. M. (2013). Rate of Conversion from Prodromal Alzheimer's Disease to Alzheimer's Dementia: A Systematic Review of the Literature. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders Extra*, 3(1), 320–332.
- Webster, S. J., Bachstetter, A. D., Nelson, P. T., Schmitt, F. A., & Van Eldik, L. J. (2014). Using mice to model Alzheimer's dementia: An overview of the clinical disease and the preclinical behavioral changes in 10 mouse models. *Frontiers in Genetics*, 5(APR), 1–23.
- Weniger, G., Ruhleder, M., Lange, C., Wolf, S., & Irle, E. (2011). Egocentric and allocentric memory as assessed by virtual reality in individuals with amnesic mild cognitive impairment. *Neuropsychologia*, 49(3), 518–527. Pergamon.
- White, N. M., & McDonald, R. J. (2002). Multiple Parallel Memory Systems in the Brain of the Rat. *Neurobiology of Learning and Memory*, 77(2), 125–184. Academic Press.
- Wiener, S. I. (1993). Spatial and behavioral correlates of striatal neurons in rats performing a self-initiated navigation task. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*, 13(9), 3802–17.
- De Wilde, M. C., Overk, C. R., Sijben, J. W., & Masliah, E. (2016). Meta-analysis of synaptic pathology in Alzheimer's disease reveals selective molecular vesicular machinery vulnerability.
- Wilson, M. A., & McNaughton, B. L. (1993). Dynamics of the hippocampal ensemble code for space. *Science (New York, N.Y.)*, 261(5124), 1055–8.
- Winblad, B., & Poritis, N. (1999). Memantine in severe dementia: results of the 9M-Best Study (Benefit and efficacy in severely demented patients during treatment with memantine). *International journal of geriatric psychiatry*, 14(2), 135–46.
- Winnock, M., Letenneur, L., Jacqmin-Gadda, H., Dallongeville, J., Amouyel, P., & Dartigues, J. F. (2002). Longitudinal analysis of the effect of apolipoprotein E epsilon4 and education on cognitive performance in elderly subjects: the PAQUID study. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 72(6), 794–7.
- Wolbers, T., Weiller, C., & Bqchel, C. (2004). Neural foundations of emerging route knowledge in complex spatial environments.
- Yartsev, M. M., Witter, M. P., & Ulanovsky, N. (2011). Grid cells without theta oscillations in the entorhinal cortex of bats. *Nature*, 479(7371), 103–107. Nature Publishing Group.
- Zetterberg, H., Skillbäck, T., Mattsson, N., Trojanowski, J. Q., Portelius, E., Shaw, L. M., Weiner, M. W., et al. (2016). Association of Cerebrospinal Fluid Neurofilament Light Concentration With Alzheimer Disease Progression. *JAMA neurology*, 73(1), 60–7. NIH Public Access.
- Zhu, P. J., Huang, W., Kalikulov, D., Yoo, J. W., Placzek, A. N., Stoica, L., Zhou, H., et al. (2011). Suppression of PKR promotes network excitability and enhanced cognition by interferon- γ -mediated disinhibition. *Cell*, 147(6), 1384–1396.

ANNEXES : publications