

ÉCOLE DOCTORALE DES SCIENCES DE LA VIE ET DE LA SANTÉ DE STRASBOURG (ED414)
Laboratoire de Neurosciences Cognitives et Adaptatives (LNCA - UMR 7364)

THÈSE

 présentée par:

Valentine HAMM-HAOUARI

Soutenue le: **6 Décembre 2016**

Pour obtenir le grade de: **Docteur de l'Université de Strasbourg**

Discipline / Spécialité: Biologie / Neurosciences

**Implication des métabolites de l'APP
dans les troubles mnésiques précoces
chez la souris TgCRND8,
un modèle de la maladie d'Alzheimer**

THÈSE dirigée par:

Mme. MATHIS Chantal

Directeur de Recherches, Université de Strasbourg

RAPPORTEURS:

M. BLUM David

Directeur de Recherches, Université de Lille

Mme. RAMPON Claire

Directeur de Recherches, Université de Toulouse

AUTRES MEMBRES DU JURY:

Mme. BONNEFOND Anne

Maître de Conférences, Université de Strasbourg

*« Si quelqu'un dit qu'il a compris
« La Maladie d'Alzheimer »,
C'est qu'on lui a mal expliqué... »*

Alpha Blondy

A mon Papa, ma force...

Remerciements

Je souhaiterais tout d'abord remercier les membres de mon comité de thèse, les Docteurs Anne Bonnefond, Claire Rampon et David Blum, pour avoir accepté d'évaluer ce travail de thèse. C'est pour moi un immense honneur que de vous compter parmi mon jury de thèse, le Dr. Anne Bonnefond ayant été l'un de mes examinateurs lors de ma soutenance de Master, et les Drs. Claire Rampon et David Blum pour l'intérêt qu'ils ont manifesté pour mes posters lors de différents congrès.

Merci à mes directeurs de thèse, les Drs. Chantal Mathis et Romain Goutagny (membre invité). Chantal, merci de m'avoir épaulée en cette fin de thèse. Merci également pour toutes les précieuses corrections et discussions qui m'ont aidée à l'élaboration de ce manuscrit.

Mes remerciements vont également au Pr. Jean-Christophe Cassel, directeur du Laboratoire de Neurosciences Cognitives & Adaptatives. Merci de m'avoir si bien accueillie.

Merci au doyen de la Faculté de Psychologie, le Dr. Christian Kelche pour ses corrections et ses chants de rossignol qui égayaient les couloirs du laboratoire.

Je tiens également à remercier la secrétaire du laboratoire, Mme Catherine Krieger, pour son aide administrative et sa disponibilité, ainsi que pour toutes les commandes effectuées et autres titres de transports et hébergements réservés.

Merci au bricoleur du laboratoire, Simon, pour les glaces qu'il me réservait au frigo lorsque je passais la nuit au labo.

Merci aux animaliers Olivier, Georges et Daniel, pour tous les bons soins prodigués à mes petites protégées.

Merci à ma jeune maman, Carole, pour avoir si bien entretenu ma fragile lignée TgCRND8 et pour tous les bons moments que nous avons partagés.

Merci à la spécialiste du Western blot, Céline, pour tous les échantillons que tu as fait migrer pour moi et pour m'avoir initiée à l'ELISA.

Merci à Monique et Alexandra de m'avoir si bien préparée à mon oral de soutenance de Master duquel je suis sortie major de promotion.

Merci à tous les statutaires du laboratoire, actuels et anciens.

Merci aux anciens thésards ainsi qu'aux bébés thésards, Amélie, Aurélie, Caroline, Estelle, Lammis, Laurie-Anne, Marie-Muguet et les frères lumières, David et Etienne, en vous souhaitant bon courage pour ce qui vous attend. La fin de thèse arrive plus vite que l'on ne le pense.

Je souhaiterais remercier très chaleureusement le bureau de la bonne humeur, en commençant par mes Marraines les Bonnes Fées, Karinette et Bibi, qui en un tour de baguette magique rendent la vie du labo plus belle et facile. Merci au Prince Charmeur de ces dames, Victor, toujours aux petits soins. Merci également à ma voisine de bureau, Caro, pour tous les biscuits et tasses de thé si adorablement préparés.

Mes plus chers et profonds remerciements vont à mes Parents. Merci d'avoir fait de moi la personne que je suis, de la petite section de maternelle au CM2 et bien au-delà des bancs de l'école, de m'avoir permis d'arriver jusqu'ici et de supporter mes appréhensions, mes choix, mes craintes, mes doutes, mes larmes et maux de ventre quotidiens. Merci de toujours croire en moi, cette réussite je vous la dois.

Merci à mes deux grandes sœurs, Marcelline et Annabelle, ainsi qu'aux élus de leur cœur, Francis et Manu, mes modèles de réussite.

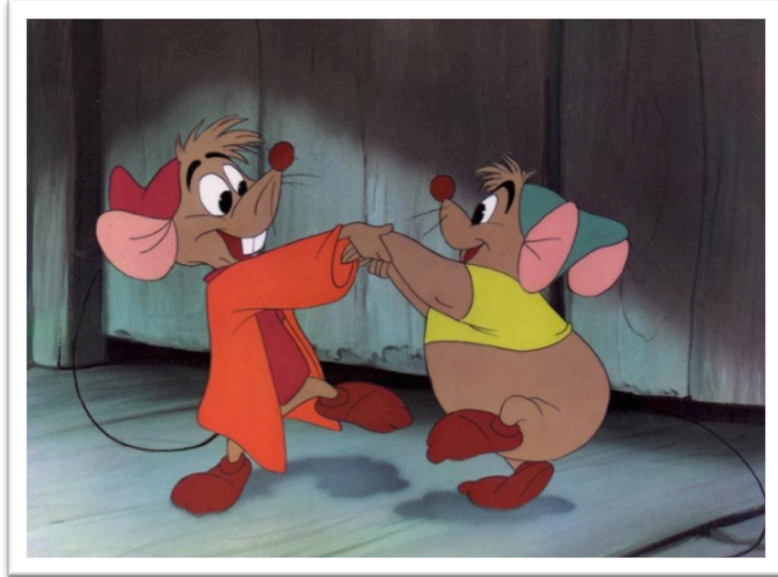
Merci aux quatre, bientôt cinq, sourires de la famille, Eliott, Louis, Axel, Julie et ?.

Merci à ma Beauté d'Amour d'avoir tant révisé avec moi durant ces longues années d'études.

Le meilleur pour la fin, aichek barcha Habibi, mon mari, l'amour de ma vie, mon modèle d'adaptation, d'assiduité et de persévérance à toute épreuve. Je suis fière de toi.

N'HEBEK <3 <3 <3 !!!

Comme le disait Walt Disney : « J'espère qu'on ne perdra jamais de vue le fait que tout commença par une souris... ». Un grand MERCI à toutes mes petites protégées.



Durant ces 3 années de thèse je me suis sentie un peu comme Cendrillon, amoureuse et soucieuse du bien-être de mes petites souris, travailleuse acharnée, maniaque de la propreté et bonne à tout faire. C'est entourée et rassurée par mes Marraines les Bonnes Fées que j'ai réussi à surmonter les épreuves et à m'extirper petit à petit des griffes des plus vils...

Table des Matières

Publications Scientifiques & Communications Affichées et Orales

Liste des Principales Abréviations

Liste des Figures & Tableaux

Etat de la Question

Introduction Générale..... 1

1. Généralités 3

1.1. Historique..... 3

1.2. Prévalence, incidence et charge financière 10

2. Symptomatologie des troubles cognitifs de la maladie d'Alzheimer..... 13

2.1. Troubles mnésiques..... 16

2.2. Troubles des fonctions instrumentales: aphasie, apraxie, agnosie..... 16

2.2.1. Troubles du langage: aphasie 16

2.2.2. Troubles praxiques: apraxie 17

2.2.3. Troubles gnosiques: agnosie..... 18

2.3. Troubles comportementaux et psychologiques..... 18

3. Neuropathologie de la maladie d'Alzheimer: amyloïdopathie, tauopathie et atrophie corticale..... 20

3.1. Amyloïdopathie..... 21

3.1.1. APP..... 21

3.1.2. Clivages amyloïdogénique et non-amyloïdogénique de l'APP..... 23

3.1.3. A β 30

3.1.4. A β oligomériques 33

3.1.5. Plaques amyloïdes ou plaques séniles 34

3.2. Tauopathie..... 36

3.2.1. Tau..... 36

3.2.2. Phosphorylation de la protéine Tau.....	37
3.2.3. PHFs et DNFs.....	39
3.2.4. Localisation des DNFs	41
3.3. Amyloïdopathie <i>versus</i> tauopathie.....	42
3.4. Atrophie corticale et dilatation ventriculaire	43
4. Etiologie et facteurs de risques de la maladie d'Alzheimer	45
4.1. Facteurs génétiques	45
4.1.1. Mutations du gène codant pour l'APP	46
4.1.2. Mutations des gènes codant pour les présénilines 1 et 2	48
4.1.3. Apolipoprotéine E	51
4.2. Facteurs de risques environnementaux	54
4.2.1. Age	54
4.2.2. Genre et impact des hormones féminines	55
4.2.3. Niveau d'éducation et stimulation cognitive.....	57
4.2.4. Interactions sociales	58
4.2.5. Traumatismes crâniens	59
4.2.6. Risques cardiovasculaires	59
5. Stratégies thérapeutiques	60
5.1. Stratégies médicamenteuses.....	60
5.1.1. Systèmes de neurotransmission.....	60
5.1.2. Ciblage des différentes étapes de la cascade amyloïde	64
5.1.3. Stratégies anti-inflammatoires.....	68
5.2. Stratégies naturelles préventives.....	69
5.2.1. Régime alimentaire	69
5.2.2. Activité physique.....	70
5.3. Limites actuelles au développement des thérapies	70
6. Mémoire	72
6.1. Différents systèmes de mémoire	72
6.2. Mémoire à long terme et ses sous-systèmes de mémoire	75
6.2.1. Mémoire non-déclarative	75
6.2.2. Mémoire déclarative.....	75
6.3. Mémoire et maladie d'Alzheimer	77
6.4. Mémoire spatiale.....	80

6.4.1. Systèmes de navigation spatiale	80
6.4.2. Evaluation de la mémoire spatiale chez l'Homme	82
6.4.3. Evaluation de la mémoire spatiale chez le rongeur	84
6.5. Mémoire de reconnaissance	87
6.5.1. Deux processus distincts: identification et familiarité	88
6.5.2. Premières études sur la mémoire de reconnaissance	90
6.5.3. Tâches d'exploration pour évaluer la mémoire de reconnaissance chez le rongeur	91
<i>Reconnaissance d'objet</i>	91
<i>Déplacement d'objet</i>	95
<i>Remplacement d'objet</i>	96
<i>Reconnaissance d'objet dans un contexte particulier</i>	97
<i>Dimension temporelle de la mémoire de reconnaissance</i>	98
6.5.4. Structures cérébrales impliquées dans la mémoire de reconnaissance	99
<i>Reconnaissance d'objet</i>	99
<i>Déplacement d'objet</i>	100
<i>Remplacement d'objet</i>	100
<i>Reconnaissance d'objet dans un contexte particulier</i>	102
<i>Dimension temporelle de la mémoire de reconnaissance</i>	103
6.5.5. Mémoire de reconnaissance: deux voies distinctes du traitement de l'information	103
7. Formation hippocampique	105
7.1. Organisation anatomique de la formation hippocampique	105
7.1.1. Hippocampe	106
7.1.2. Cortex entorhinal	110
7.2. Connexions entre le cortex entorhinal et l'hippocampe	113
7.3. Formation hippocampique et maladie d'Alzheimer	116
8. Activité oscillatoire	118
8.1. Différents types d'oscillations cérébrales	118
8.1.1. Oscillation thêta	119
8.1.2. Oscillations gamma	120
8.2. Couplage thêta-gamma	121
8.3. Balance excitation / inhibition	122
8.4. Interneurones parvalbumine et somatostatine	123

8.5. Activité oscillatoire et maladie d'Alzheimer	125
8.5.1. Activité oscillatoire et maladie d'Alzheimer: chez l'Homme.....	126
8.5.2. Activité oscillatoire et maladie d'Alzheimer: chez le rongeur.....	126
9. Modèles animaux	128
9.1. Modèles animaux de la maladie d'Alzheimer	129
9.1.1. Modèles spontanés de la maladie d'Alzheimer: l'animal âgé.....	129
9.1.2. Modèles transgéniques de la maladie d'Alzheimer.....	131
9.2. Modèle murin transgénique TgCRND8: mon modèle d'étude.....	134
9.2.1. Description du modèle TgCRND8.....	134
9.2.2. Construction génétique du modèle TgCRND8	134
9.2.3. Caractérisation physiopathologique du modèle TgCRND8.....	138
9.2.4. Critères comportementaux du modèle TgCRND8	141
Matériel & Méthodes.....	144
1. Ethique.....	146
2. Modèle murin transgénique TgCRND8	147
3. Génotypages CRND8 et détection de la mutation de la dégénérescence rétinienne <i>rd</i>	149
3.1. Principe de la réaction en chaîne par la polymérase	149
3.2. Protocole de la réaction en chaîne par la polymérase	149
4. Tests comportementaux	151
4.1. Tests d'exploration d'objets.....	151
4.1.1. Principe.....	151
4.1.2. Dispositif expérimental	152
4.1.3. Protocole expérimental.....	153
4.2. Labyrinthe de Barnes	161
4.2.1. Principe.....	161
4.2.2. Dispositif expérimental	162
4.2.3. Protocole d'acquisition de la mémoire de navigation spatiale de référence	163
4.2.4. Protocole du test de rétention de la mémoire de navigation spatiale de référence	164
4.3. Analyse des données comportementales.....	165

5. Pharmacologie.....	166
5.1. Traitements <i>per os</i>	166
5.2. Impact du traitement <i>per os</i> sur les performances comportementales.....	167
5.3. Récupération des hippocampes.....	168
5.4. Analyse des données pharmacologiques.....	169
6. Electrophysiologie <i>in vivo</i>.....	170
6.1. Procédure chirurgicale.....	170
6.2. Protocole d'enregistrement.....	172
6.3. Analyse des données électrophysiologiques.....	173
7. Etudes histologiques.....	176
7.1. Mise à mort et traitement des tissus.....	176
7.2. Marquages immunohistochimiques.....	177
7.3. Prise d'images et quantification des cellules immunomarquées.....	178
8. Quantification de l'APP et de ses produits de clivage.....	181
8.1. Mise à mort et préparation des homogénats hippocampiques.....	181
8.2. Western blot.....	182
8.3. ELISA.....	184
Contributions Expérimentales.....	188
Etude n°1.....	190
1. Contexte scientifique et objectifs.....	191
2. Résultats.....	192
2.1. Tests d'exploration d'objets.....	192
2.1.1. Reconnaissance d'objet.....	192
2.1.2. Déplacement d'objet.....	194
2.1.3. Remplacement d'objet.....	196
2.2. Test de navigation spatiale dans le labyrinthe de Barnes.....	198
3. Discussion.....	201
Etude n°2.....	206

1. Contexte scientifique et objectifs.....	207
2. Discussion	254
Etude n°3	265
1. Contexte scientifique et objectifs.....	266
2. Résultats	271
2.1. Déplacement d'objet	271
2.2. Remplacement d'objet	273
3. Discussion	275
Conclusion & Perspectives.....	279
Annexe	285
Bibliographie.....	294

Publications Scientifiques & Communications Affichées et Orales

◆ *Publications scientifiques*

2016: Premier article scientifique en tant que premier auteur accepté par le journal *Science Advances* le 28 décembre 2016 et intitulé: « *Differential contribution of APP metabolites to early cognitive deficits in a TgCRND8 mouse model of Alzheimer's disease* »

Liste des auteurs: **Valentine HAMM**^{1,2}, Céline Héraud^{1,2}, Jean-Bastien Bott^{1,2}, Karine Herbeaux^{1,2}, Carole Strittmatter^{1,2}, Chantal Mathis^{1,2} & Romain Goutagny^{1,2}

2015: Première revue en tant que premier auteur publiée dans le journal *Frontiers in Cellular Neurosciences* le 21 décembre 2015 et intitulée: « *Precocious Alterations of Brain Oscillatory Activity in Alzheimer's Disease: A Window of Opportunity for Early Diagnosis and Treatment* » ; PMID 26733816

Liste des auteurs: **Valentine HAMM**^{1,2}, Céline Héraud^{1,2}, Jean-Christophe Cassel^{1,2}, Chantal Mathis^{1,2} & Romain Goutagny^{1,2}

◆ *Communications affichées*

2015: Présentation de mes travaux de recherche sous forme de poster, en tant que premier auteur au congrès national de la Société des Neurosciences Françaises à Montpellier, du 19 au 22 mai 2015. Titre du poster: « *β -CTF induced early behavioral and electrophysiological alterations in a transgenic TgCRND8 mouse model of Alzheimer's disease* »

Liste des auteurs: **Valentine HAMM**^{1,2}, Céline Héraud^{1,2}, Jean-Bastien Bott^{1,2}, Karine Herbeaux^{1,2}, Carole Strittmatter^{1,2}, Jean-Christophe Cassel^{1,2}, Chantal Mathis^{1,2} & Romain Goutagny^{1,2}

2014: Présentation de mes travaux de recherche sous forme de poster, en tant que premier auteur au congrès international de la Society for Neurosciences à Washington D.C., du 15 au 19 novembre 2014. Titre du poster: « *β -CTF induced early behavioral and*

electrophysiological alterations in a transgenic TgCRND8 mouse model of Alzheimer's disease »

Liste des auteurs: **Valentine HAMM**^{1,2}, Céline Héraud^{1,2}, Jean-Bastien Bott^{1,2}, Karine Herbeaux^{1,2}, Carole Strittmatter^{1,2}, Jean-Christophe Cassel^{1,2}, Chantal Mathis^{1,2} & Romain Goutagny^{1,2}

◆ **Communications orales**

2016: Communication orale vulgarisée lors du café scientifique Pint of Science au bar l'Artichaut de Strasbourg, le mercredi 25 mai 2016. Titre de la présentation: « *Maladie d'Alzheimer: Intervenir plus tôt pour mieux soigner* »

Liste des participants: **Valentine HAMM**^{1,2}, Goutagny Romain^{1,2}, Després Olivier^{1,2},

2015: Présentation orale courte de mes travaux de recherche lors de la Journée Scientifique du Neuropôle de Strasbourg, le 20 février 2015. Titre de la présentation: « *Le β -CTF, responsable de troubles mnésiques précoces chez un modèle murin transgénique de la Maladie d'Alzheimer, la souris TgCRND8* », deuxième prix du jury

Liste des participants : **Valentine HAMM**^{1,2}

- 1- Laboratoire de Neurosciences Cognitives & Adaptatives (LNCA), Université de Strasbourg, Faculté de Psychologie, 12, Rue Goethe, F - 67 000 Strasbourg, France
- 2- LNCA, UMR-7364, CNRS, Neuropôle de Strasbourg, 12, Rue Goethe, F - 67 000 Strasbourg, France

Liste des Principales Abréviations

◆ *Lettres grecques*

α -CTF	Fragment carboxy terminal alpha
β -CTF	Fragment carboxy terminal bêta
α -secrétase	Alpha-secrétase
β -secrétase	Bêta-secrétase
γ -secrétase	Complexe gamma-secrétase

◆ *A*

A β	Peptide bêta-amyloïde
A β ₁₋₄₀ et A β ₁₋₄₂	Peptides A β contenant 40 et 42 acides aminés, respectivement
aa	Acides aminés
AChE	Acétylcholine estérase
ADAM	Famille protéique alpha-désintégrine et métalloprotéase
ADN	Acide désoxyribonucléique
ADNc	Acide désoxyribonucléique complémentaire
AICD	Domaine intracellulaire amyloïde
AINS	Anti-inflammatoires non stéroïdiens
AMPc	Adénosine monophosphate cyclique
ANOVA	Analyse de la variance
APH-1	<i>Anterior Pharynx-Defective 1</i>
APLP1 et APLP2	Protéines « <i>APP-like</i> » de types 1 et 2, respectivement
ApoE	Apolipoprotéine E
APP	Protéine précurseur de l'amyloïde
APP ₆₉₅ , APP ₇₅₁ et APP ₇₇₀	Protéines précurseurs de l'amyloïde contenant 695, 751 et 770 acides aminés
ARN	Acide ribonucléique
ARNm	Acide ribonucléique messenger
AVQ	Activités de la vie quotidienne

◆ *B*

BACE-1	Enzyme numéro 1 de clivage de l'APP
--------	-------------------------------------

◆ C	
C83 et C99	Fragments carboxy-terminaux contenant 83 et 99 acides aminés
CA	<i>Cornus Ammonis</i> ou Corne d'Ammon de l'hippocampe
CA1, 2, 3 et 4	Cornes d'Ammon 1, 2, 3 et 4 de l'hippocampe
CaMKII	Protéine kinase dépendante de Ca ²⁺ /calmoduline
cdk5	Protéine kinase 5 dépendante des cyclines
COX	Cyclo-oxygénase
COX-1 et COX-2	Cyclo-oxygénases de types 1 et 2, respectivement

◆ D	
DG	Gyrus denté de l'hippocampe
DMS	Tâche d'appariement différé
DNMS	Tâche de non-appariement différé
DNF	Dégénérescence neurofibrillaire

◆ E	
EC	Cortex entorhinal
ELISA	<i>Enzyme-Linked-Immunosorbant-Assay</i>
EPSP	Potentiel post synaptique excitateur

◆ F	
FAD	Forme familiale de la maladie d'Alzheimer
FG	Oscillation gamma rapide

◆ G	
GABA	Acide gamma-amino-butyrique
GFAP	Protéine d'acide fibrillaire gliale
GSK-3β	Glycogène synthase kinase-3β

◆ H	
hAPP	Forme humaine de la protéine précurseur de l'amyloïde
hAPP₆₉₅	Transgène de la hAPP contenant 695 acides aminés
Hip	Hippocampe
hPrP	Promoteur de la protéine prion du hamster

◆ I	
i.p.	Intrapéritonéale
Iba1	<i>Ionized calcium-binding adaptor molecule 1</i>
IDE	Enzyme de dégradation de l'insuline
IPSP	Potentiel post synaptique inhibiteur
◆ K	
KI	<i>Knock-in</i>
KO	<i>Knock-out</i>
KPI	Inhibiteur de sérine-protéase de type Kunitz
◆ L	
LCR	Liquide céphalo rachidien
LEC et MEC	Cortex entorhinaux latéral et médian, respectivement
LFP	Potentiel de champ local
LTD et LTP	Dépression et potentialisation à long terme
◆ M	
MA	Maladie d'Alzheimer
MAP	Protéine associée aux microtubules
MARK	Kinases régulant l'affinité aux microtubules
MCI	Stade de troubles cognitifs légers
MCT et MLT	Mémoires à court et long termes, respectivement
MMSE	Examen de Folstein sur l'état mental
◆ N	
NaV 1.1 et NaV 1.6	Canaux sodiques dépendants du voltage de types 1.1 et 1.6, respectivement
NMDA	N-Méthyl-D-Aspartate
NO	Oxyde nitrique
NTg	<i>Non-transgenic control mice</i>
◆ P	
p3	Peptide p3
PAQUID	Etude épidémiologique personnes âgées QUID

Pb	Paire de bases
PCR	Réaction en chaîne de la polymérase
PDGF-β	Facteur de croissance β dérivé des plaquettes humaines
PEN-2	<i>Presenilin Enhancer 2</i>
PHF	Filaments appariés en hélice
PKA et PKC	Protéines kinases A et C, respectivement
PS	Préséniline
PS1 et PS2	Présénilines 1 et 2, respectivement
PSNE1 et PSNE2	Gènes codant pour les présénilines 1 et 2, respectivement
PV	Parvalbumine
◆ R	
<i>rd</i>	Mutation de la dégénérescence rétinienne Pde6b ^{rd1}
◆ S	
SAM	Modèle murin de sénescence accélérée
sAPPα et sAPPβ	Fragments solubles alpha et bêta de l'APP, respectivement
SG	Oscillation gamma lente
SOM	Somatostatine
SNC et SNP	Systèmes nerveux central et périphérique, respectivement
◆ T	
Tau	Unité associée à la tubuline
Tg	Souris transgénique
◆ W	
WT	Souris témoins non-transgénique

Liste des Figures & Tableaux

Introduction générale

Figure 1: Photographie d'Auguste Deter (1850 - 8 avril 1906) prise en novembre 1902.....	4
Figure 2: Couverture du dossier médical de la patiente Auguste Deter	5
Figure 3: Page d'écriture d'Auguste Deter figurant dans son dossier médical	7
Figure 4: Dessins des dégénérescences neurofibrillaires d'Auguste Deter dessinés par Aloïs Alzheimer	9
Tableau 1: Estimation du nombre de déments chez les personnes âgées de 75 ans et plus en France..	11
Figure 5: Progression des symptômes de la maladie d'Alzheimer	13
Figure 6: Exemple de questionnaire utilisé pour l'examen de Folstein sur l'état mental.....	15
Figure 7: Représentation histologique des plaques amyloïdes extraneuronales et des dégénérescences neurofibrillaires intraneuronales	20
Figure 8: Les deux principales voies de protéolyse de l'APP695, la voie non-amyloïdogénique et la voie amyloïdogénique.....	26
Figure 9: Représentation schématique des principaux domaines des sAPP α et sAPP β pour l'APP695	28
Figure 10: Image d'une plaque amyloïde colorée au rouge Congo et montrant le cœur amyloïde central, entouré par la couronne radiaire en périphérie	35
Figure 11: Représentation schématique de la distribution des plaques amyloïdes dans le parenchyme cérébral de patients atteints de la maladie d'Alzheimer	35
Figure 12: La protéine Tau dans un neurone sain et dans un neurone malade d'Alzheimer	38
Figure 13: Image d'une dégénérescence neurofibrillaire montrant l'accumulation de fibrilles.....	40
Figure 14: Représentation schématique de la distribution des dégénérescences neurofibrillaires	41
Figure 15: L'atrophie corticale et la dilatation ventriculaire dans la maladie d'Alzheimer	45
Figure 16: Mutations responsables de certains cas familiaux de la maladie d'Alzheimer	47
Figure 17: Représentation schématique de la structure des présénilines.....	49
Figure 18: Dommages neuronaux induits par l'expression de l'apolipoprotéine E4	53
Figure 19: Facteurs de risques et facteurs protecteurs dans la maladie d'Alzheimer.....	54
Figure 20: Estimation du nombre de personnes en France atteintes de la maladie d'Alzheimer.....	55
Figure 21: Corrélation entre l'âge du développement de la maladie d'Alzheimer en fonction du statut marital	58
Figure 22: Mémoires sensorielle, à court terme et à long terme d'après le modèle d'Atkinson & Shiffrin.....	73
Figure 23: Modèle actuel de la mémoire de travail	74
Figure 24: Différents types de mémoire à long terme	76
Figure 25: Rôle de l'hippocampe dans l'apprentissage spatial évalué en piscine de Morris chez le Rat	85
Figure 26: Dessin du labyrinthe radial à huit bras	86
Figure 27: Représentation schématique de la tâche de reconnaissance d'objet	92
Figure 28: Représentation schématique de la tâche de déplacement d'objet	95
Figure 29: Représentation schématique de la tâche de remplacement d'objet.....	96
Figure 30: Représentation schématique de la tâche de reconnaissance objet-contexte.....	97
Figure 31: Représentation schématique de la tâche de reconnaissance d'objet dans sa dimension temporelle	98
Figure 32: Représentation schématique simplifiée des connexions anatomiques entre les aires néocorticales, la région parahippocampique et la formation hippocampique dans la mémoire de reconnaissance	104
Figure 33: Ressemblances morphologiques entre un hippocampe humain et l'animal marin <i>Hippocampus sp.</i>	110

Figure 34: Comparaison de l'anatomie de l'hippocampe entre le rongeur, le primate non-humain et l'Homme	107
Figure 35: Représentations schématiques de la formation hippocampique et de la région parahippocampique du cerveau de rat	110
Figure 36: Connectique de la formation hippocampique	115
Figure 37: Interneurones parvalbumine et somatostatine et leurs projections sur un neurone pyramidal	125
Tableau 2: Quelques exemples de modèles animaux âgés.....	130
Figure 38: Construction génétique du modèle murin transgénique TgCRND8	135

Matériel & Méthodes

Figure 39: Illustration du champ ouvert	153
Figure 40: Illustration de l'habituation	154
Figure 41: Photographie des objets utilisés pour l'habituation	154
Figure 42: Illustration du test de reconnaissance d'objet	156
Figure 43: Photographie des objets utilisés pour le test de reconnaissance d'objet	156
Figure 44: Illustration du test de déplacement d'objet	158
Figure 45: Photographie des objets utilisés pour le test de déplacement d'objet	158
Figure 46: Illustration du test de remplacement d'objet.....	160
Figure 47: Photographie des objets utilisés pour le test de remplacement d'objet.....	160
Figure 48: Illustration du test du labyrinthe de Barnes.....	163
Figure 49: Illustration d'une sonde de gavage.....	167
Figure 50: Illustration de la prise en main de la souris lors du gavage per os.....	167
Tableau 3: Coordonnées utilisées pour les enregistrements électrophysiologiques <i>in vivo</i> par rapport au bregma	171
Figure 51: Dispositif expérimental des enregistrements électrophysiologiques <i>in vivo</i> et site d'implantation de l'électrode d'enregistrement dans la région CA1 de l'hippocampe	174
Tableau 4: Principaux anticorps utilisés pour les marquages immunohistochimiques	179
Tableau 5: Principaux anticorps utilisés pour le Western blot	183

Contributions Expérimentales

Etude n°1

Figure 1: Phénotype comportemental des souris TgCRND8 et WT mâles âgées d'un et de deux mois dans la tâche de reconnaissance d'objet	193
Figure 2: Phénotype comportemental des souris TgCRND8 et WT mâles âgées d'un et de deux mois dans la tâche de déplacement d'objet	195
Figure 3: Phénotype comportemental des souris TgCRND8 et WT mâles âgées d'un et de deux mois dans la tâche de remplacement d'objet.....	197
Figure 4: Phénotype comportemental des souris TgCRND8 et WT mâles âgées d'un et de deux mois dans la tâche de navigation spatiale dans le labyrinthe de Barnes	200

Etude n°2

Figure 1: Semi-quantitative analyses of the expression of CTFs and APP in one- and two-month-old TgCRND8 and NTg littermate mice.....	240
Figure 2: Alterations in hippocampal oscillatory activity in pre-plaque TgCRND8 mice.....	241
Figure 3: Alterations in hippocampal parvalbumin inhibitory networks in pre-plaque TgCRND8 mice	241
Figure 4: Behavioral characterization of two-month-old pre-plaque TgCRND8 mice.....	243
Figure 5: Differential effect of β - (LY-2811376) and γ -secretase (Semagacestat) inhibition on memory performances in pre-plaque TgCRND8 mice.....	244
Figure 6: Differential effect of β - (LY-2811376) and γ -secretase (Semagacestat) inhibition on PV networks in pre-plaque TgCRND8 mice	244
Figure 7: Differential effect of β - (LY-2811376) and γ -secretase (Semagacestat) inhibition on dorsal hippocampal activation during the object-place association task in pre-plaque TgCRND8 mice	244
Supplementary figure 1: Western-blot using the 6E10 antibody and quantification of the levels of two forms of the human APP, the full-length hAPP and the β -CTF	247
Supplementary figure 2: Total exploration time during the spatial object location task.....	248
Supplementary figure 3: Total exploration time during the object-place association task.....	249
Supplementary figure 4: Relative visits to the target during the probe test of the Barnes maze task .	250
Supplementary figure 5: Total exploration time during the novel object recognition task.....	251
Supplementary figure 6: Total exploration time during the spatial object location task with pharmacological treatments.....	252
Supplementary figure 7: Total exploration time during the object-place task with pharmacological treatments.....	253

Etude n°3

Figure 1: Effet d'un anti-inflammatoire non stéroïdien, le Celecoxib, sur les performances mnésiques des souris TgCRND8 et WT mâles âgées de deux mois dans la tâche de déplacement d'objet	272
Figure 2: Effet d'un anti-inflammatoire non stéroïdien, le Celecoxib, sur les performances mnésiques des souris TgCRND8 et WT mâles âgées de deux mois dans la tâche de remplacement d'objet.....	274

Etat de la Question

La maladie d'Alzheimer (MA) est une pathologie neurodégénérative caractérisée par une détérioration progressive et irréversible des fonctions cognitives, plus spécifiquement de la mémoire. Même si l'étiologie de la MA demeure encore méconnue, l'hypothèse amyloïde suggère que le peptide bêta-amyloïde ($A\beta$), constituant majeur des plaques séniles, induirait un dysfonctionnement des réseaux neuronaux et serait de ce fait responsable de l'altération des fonctions cognitives.

Le peptide $A\beta$ dérive de la voie amyloïdogénique du clivage de la protéine précurseur de l'amyloïde (APP). Cette voie est initiée par le clivage de l'APP par l'enzyme bêta-sécrétase (β -sécrétase), qui génère un fragment soluble bêta de l'APP (sAPP β) et un fragment carboxy terminal bêta (β -CTF). Le β -CTF est ensuite clivé par le complexe gamma-sécrétase (γ -sécrétase) pour générer de l' $A\beta$ et un domaine intracellulaire amyloïde (AICD). Finalement le peptide $A\beta$, principalement sous sa forme contenant 42 acides aminés ($A\beta_{1-42}$), s'agrège pour former des oligomères d' $A\beta$ et en dernier lieu des plaques amyloïdes extracellulaires.

Les altérations mnésiques recensées dans la MA semblent majoritairement résulter d'une augmentation de la production de la forme soluble du peptide $A\beta$, plutôt que de ses formes fibrillaires et des plaques amyloïdes. De ce fait, sur la base de l'hypothèse amyloïde, de nombreux essais thérapeutiques ont eu pour objectif d'abaisser les niveaux d' $A\beta$, principalement par l'utilisation d'inhibiteurs du complexe γ -sécrétase et d'anticorps dirigés contre le peptide $A\beta$. Paradoxalement, la plupart de ces essais cliniques se sont terminés en phases I (test de toxicité) et III (bénéfice sur coût), les traitements améliorant peu, voire aggravant, les fonctions cognitives. En outre, ces essais étaient souvent accompagnés de nombreux effets indésirables. Ces échecs thérapeutiques laissent à penser que l'hypothèse amyloïde actuelle serait incomplète, l' $A\beta$ ne pouvant être responsable à lui seul de tous les aspects néfastes de la pathologie.

L'hypothèse principale de cette thèse est que d'autres fragments dérivés du clivage amyloïdogénique de l'APP, tel que le β -CTF, précurseur de l' $A\beta$, pourraient être responsables des troubles mnésiques précoces des patients affectés par la MA.

Dans la première partie de ma thèse, j'ai eu pour but de caractériser le phénotype comportemental d'un modèle murin transgénique de la MA, la souris TgCNRD8. J'ai cherché à déterminer l'âge précis d'apparition des premiers troubles mnésiques chez des souris TgCRND8. Pour ce faire, j'ai eu recours à de souris TgCRND8 et à leurs témoins non transgéniques (WT) issus de mêmes portées aux deux âges précoces d'un et de deux mois, avant l'apparition des premières plaques amyloïdes chez ce modèle. Dans la MA, certaines formes de mémoire sont affectées dès les premiers stades de la pathologie comme la mémoire de reconnaissance et la mémoire de navigation spatiale. La mémoire de reconnaissance des souris TgCRND8 et WT âgées d'un et de deux mois a été évaluée à l'aide des tests de

reconnaissance d'objet, de déplacement d'objet et de remplacement d'objet, et leur mémoire de navigation spatiale avec le test du labyrinthe de Barnes.

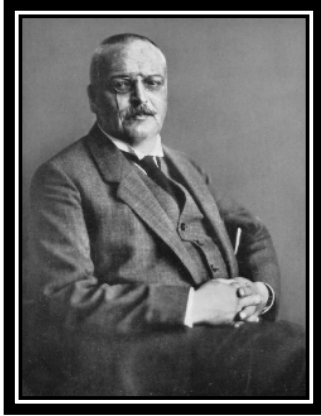
Dans la deuxième partie de ma thèse, j'ai cherché à approfondir mes recherches sur les souris TgCRND8 et WT âgées de deux mois à l'aide d'autres approches expérimentales. Chaque forme de mémoire évaluée dans la première étude de ma thèse repose sur un dialogue complexe entre diverses structures cérébrales siégeant au sein de la formation hippocampique du lobe temporal médian qui donnent lieu à des oscillations cérébrales. De ce fait, l'activité oscillatoire des souris TgCRND8 et WT a été analysée à l'aide d'enregistrements électrophysiologiques *in vivo* multi-sites dans l'hippocampe. J'ai ensuite effectué des marquages immunohistochimiques d'interneurons spécifiquement impliqués dans la genèse de l'activité oscillatoire hippocampique. Puis, des techniques de Western blot et d'ELISA m'ont permis de doser les niveaux d'APP, de β -CTF et d'A β dans les hippocampes des souris. Divers métabolites amyloïdogéniques de l'APP pourraient être responsables de différentes altérations mnésiques, soulignant de ce fait la complexité de trouver une stratégie thérapeutique adéquate et fiable contre l'ensemble des perturbations comportementales associées à la MA. Une approche pharmacologique m'a permis de cibler plus précisément les rôles respectifs des métabolites amyloïdogéniques de l'APP, le β -CTF et l'A β , dans l'émergence d'atteintes mnésiques précoces. Pour ce faire, plusieurs traitements ont été administrés chroniquement *per os* aux souris TgCRND8 et WT âgées de deux mois: un inhibiteur de la β -secrétase, qui selon la littérature diminue les taux cérébraux de β -CTF et d'A β et un inhibiteur de la γ -secrétase, connu pour augmenter les niveaux de β -CTF et diminuer ceux d'A β .

Enfin, en guise de perspective à mes travaux de recherche, j'ai cherché un mécanisme commun par lequel les divers métabolites amyloïdogéniques de l'APP pourraient perturber le traitement des informations à mémoriser. Mon choix s'est porté sur les processus inflammatoires. Dans le but d'étudier l'inflammation chez les souris TgCRND8 et WT âgées de deux mois, celles-ci ont été traitées chroniquement *per os* avec un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) inhibiteur de la cyclo-oxygénase de type 2 (COX-2), une enzyme impliquée dans l'inflammation. Suite au traitement, les performances mnésiques des souris ont été évaluées dans l'espoir d'une éventuelle restauration de leurs fonctions cognitives.

Introduction Générale

1. Généralités

1.1. Historique



Alois Alzheimer (14 juin 1864 Marktbreit – † 19 décembre 1915 Breslau) entreprit des études de médecine aux Universités de Berlin, Tübingen et Würzburg. En 1887, Alzheimer rédigea sa thèse de doctorat intitulée *Über die Ohrschmalzdriisen* (A propos des glandes sudoripares) et renfermant ses premières études histologiques. En décembre 1888, il débuta une carrière médicale en tant que résidant dans un hôpital de Frankfurt spécialisé dans les troubles mentaux et épileptiques. Alzheimer fut ensuite promu médecin confirmé. Son intérêt pour la recherche médicale était très vaste et n'incluait pas uniquement les maladies neurodégénératives et vasculaires. Il portait également un grand intérêt pour les psychoses, la psychiatrie médico-légale, l'épilepsie et la contraception. Son attrait pour la neuropathologie des démences était partagé par son collègue Franz Nissl, qui entra à l'hôpital de Frankfurt au mois de mars 1889. Nissl lui fournit de nouvelles techniques histopathologiques de coloration pour l'étude approfondie des cellules du système nerveux.

Le 25 novembre 1901, une patiente du nom d'Auguste Deter (*Figure 1*) âgée de 51 ans fut admise au sein de l'hôpital de Frankfurt où elle fut examinée par Alois Alzheimer. Auguste présentait un ensemble impressionnant de symptômes incluant: de lourdes pertes de mémoire, une désorientation, une aphasie, un comportement imprévisible, de la paranoïa, des hallucinations (elle avait l'impression que quelqu'un voulait la tuer), une jalousie (envers son mari) et un handicap psychosocial prononcé (retrait et isolement).

Figure 1: Photographie d'Auguste Deter (1850 - 8 avril 1906) prise en novembre 1902



En 1903, Aloïs Alzheimer quitta l'hôpital de Frankfurt pour la *Clinique Psychiatrique Royale de Munich* qui avait pour directeur Emil Kraepelin. Alzheimer continua à suivre sa patiente Auguste Deter jusqu'à la mort de celle-ci, le 8 avril 1906 à Frankfurt.

Le dossier médical de la patiente Auguste Deter (*Figure 2*) renferme 32 pages et trois versions de son histoire, une rédigée en latin et deux traductions en vieil allemand. Dans ce dossier figurent des notes manuscrites très concises d'Aloïs Alzheimer qui décrivent en détails les symptômes d'Auguste et leurs évolutions durant son séjour à l'hôpital, du 25 novembre 1901 au 8 avril 1906, jour de sa mort. Entre les notes d'Alzheimer, figurent des tentatives d'écriture de sa patiente pour retranscrire ses nom et prénom et des photographies de celle-ci. Enfin, ce dossier médical est clôturé par le rapport de sa mort, incluant le diagnostic histopathologique, plusieurs témoignages et un formulaire d'inscription pour l'hospitalisation d'une personne souffrant de maladie mentale avec une page d'étude de cas du *Département Psychiatrique Royal de Munich*.

Figure 2: Couverture du dossier médical de la patiente Auguste Deter admise le 25 novembre 1901 et décédée le 8 avril 1906



Ce dossier médical renferme un panel de questions posées par Aloïs Alzheimer à Auguste Deter et les réponses de sa patiente y sont reportées de manière systématique. Alzheimer retranscrit les faits suivants (*Maurer et al., 1997*):

« Elle s’assoit sur son lit avec un regard inexpressif. Je lui pose alors les questions suivantes:

Quel est votre nom? *Auguste*. Quel est votre prénom? *Auguste*. Quel est le prénom de votre mari? *Auguste il me semble*. Votre mari? *Ha, mon mari*,... elle me regarde comme si elle n’avait pas compris la question. Etes-vous mariée? *A Auguste*.

Que suis-je en train de vous montrer ? (Je lui montre un crayon à papier.) *Un stylo*. Un portefeuille, une clé, un agenda et un cigare sont correctement identifiés.

Cependant, très peu de temps après, elle ne se souvient plus quels objets lui ont été présentés au préalable.

Au déjeuner, elle mange du chou-fleur et du porc. Quand je lui demande ce qu'elle mange elle me répond *Des épinards*. Pendant qu'elle mastique sa viande je lui demande ce qu'elle est en train de faire et elle me répond *Des pommes de terre et du raifort*.

Son discours spontané est rempli de détails paraphrastiques et de répétitions incontrôlables. Elle parle sans cesse de ses jumeaux.

Depuis combien de temps êtes-vous ici? Elle semble essayer de s'en remémorer. *Trois semaines*. En quelle année sommes-nous? *En 1800*. En quel mois sommes-nous? *Le 11^{ème}*. Quel est le nom du 11^{ème} mois de l'année? *L'avant-dernier, si ce n'est pas le dernier*. Lequel? *Je ne sais pas*.

Quels sont les noms des patients de cet hôpital? Elle répond rapidement et correctement.

De quelle couleur est la neige? *Noire*. De quelle couleur est le ciel? *Bleu*. De quelle couleur sont les prés? *Verts*.

Combien de doigts avez-vous? *5*. Combien d'yeux avez-vous? *2*. Combien de jambes avez-vous? *2*. Si vous achetez 6 œufs, à 7 cents chacun, combien cela fait-il? *Différent*.

Dans quelle rue habitez-vous? *Je peux le dire. Je dois attendre un peu*. Que vous ai-je demandé? *Frankfurt*. Dans quelle rue habitez-vous? *Waldemarstasse, non, non, ...* Quand vous êtes-vous mariée? *Je ne sais plus à présent. La femme habite au même étage*. De quelle femme parlez-vous? *De la femme chez qui nous habitons*. La patiente appelle une certaine Madame G. puis elle s'en va.

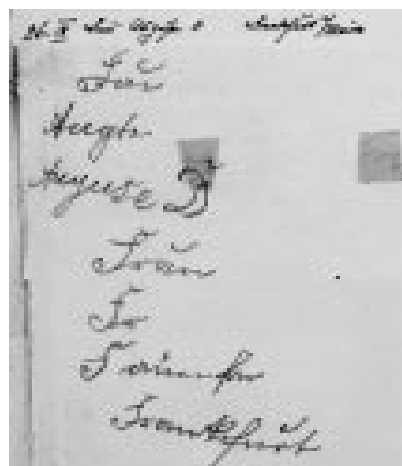
Je lui montre une clé, un crayon à papier, un livre et elle les nomme correctement. Que vous ai-je montré? *Je ne sais pas. C'est difficile n'est-ce pas? Je suis anxieuse.*

Je lui montre trois doigts et je lui demande combien? 3. Etes-vous toujours anxieuse? *Oui.* Combien de doigts vous ai-je montré? *Frankfurt.* »

Aloïs Alzheimer demande à Auguste Deter de reconnaître les objets suivants uniquement par le toucher, avec ses yeux clos: une brosse à dents, une éponge, du pain, un petit pain, une cuillère, une brosse, un verre, un couteau, une fourchette, une assiette, un portefeuille, un cigare, une clé. Auguste les identifie correctement et rapidement. Par le toucher, elle appelle une tasse en laiton, un pichet de lait, mais quand elle ouvre ses yeux, elle identifie clairement la tasse.

Quand Alzheimer demande à sa patiente d'écrire, elle tient son cahier de telle sorte qu'on pourrait penser qu'elle présente une déficience dans son champ visuel droit. Quand elle doit écrire son propre nom « Auguste Deter », les mots doivent lui être répétés plusieurs fois car elle les oublie. Elle n'est pas capable de progresser dans l'écriture et se dit « déboussolée » (*Figure 3*).

Figure 3: Page d'écriture d'Auguste Deter figurant dans son dossier médical, on peut notamment y lire le nom « Auguste D. » sur la 4ème ligne



Pour la lecture, elle passe d'une ligne d'écriture à une autre et répète la même ligne plusieurs fois de suite. Elle prononce correctement les lettres, mais accentue les mots de manière inhabituelle et semble ne pas comprendre ce qu'elle lit.

Elle ne présente pas de perturbation dans l'articulation de son discours, mais elle s'interrompt très souvent comme si elle ne savait pas si elle venait de dire quelque chose de correcte ou non. Elle porte un dentier et sa langue a une mobilité normale, mais elle est sèche et de couleur inhabituelle, jaunâtre, rougeâtre et brunâtre.

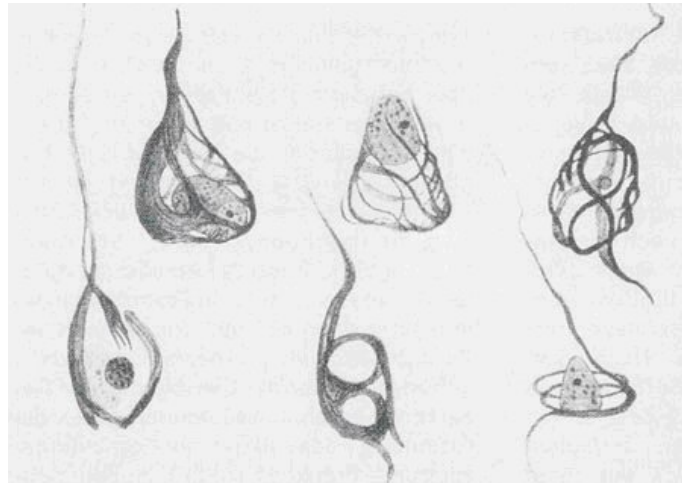
Durant son auscultation physique, elle coopère et n'est pas stressée. Les réflexes pupillaire et rotulien sont instantanés. Il n'y a pas d'affectation des nerfs faciaux. Cependant, la puissance musculaire de son côté gauche est considérablement réduite comparée au côté droit. Elle ne présente pas de malformation cardiaque particulière.

Le 7 novembre 1905, Aloïs Alzheimer décrit la tendance de sa patiente Auguste Deter à développer un décubitus, une ulcération du sacrum, une faiblesse corporelle et une forte fièvre dans ses derniers jours.

Auguste Deter décède le 8 avril 1906 suite à l'évolution inexorable de sa pathologie. Comme Alzheimer n'avait jamais rencontré de cas semblable auparavant, avec l'accord de la famille de la défunte, il entreprit l'autopsie de son cerveau pour l'étude détaillée des particularités neuropathologiques de sa maladie. Ce dernier décrit alors les principales causes de la mort de sa patiente: une septicémie due au décubitus, une hydrocéphalie, une atrophie cérébrale et l'artériosclérose des veines cérébrales. Au microscope, par la technique d'imprégnation argentique permettant de colorer de fines tranches de tissu cérébral, il décrit: « au centre d'une cellule apparemment normale, se dressent plusieurs fibrilles caractéristiques par leur épaisseur et leur imprégnabilité importante » et « de nombreux petits foyers similaires se trouvent dans les couches supérieures du cortex, caractérisés par l'accumulation d'une

substance ». Ces dépôts anormaux apparaissent à l'intérieur et entre les cellules du cerveau, et sont respectivement appelés, les dégénérescences neurofibrillaires (DNFs) (*Figure 4*) et les plaques amyloïdes ou séniles.

Figure 4: Dessins des dégénérescences neurofibrillaires d'Auguste Deter dessinés par Aloïs Alzheimer



Le 4 novembre 1906, lors de la 37^{ème} Conférence des psychiatres allemands à Tübingen, en Allemagne, Aloïs Alzheimer présente ses recherches.

L'année suivante, en 1907, Alzheimer publie son article sous le titre traduit de l'allemand *Une maladie particulière du cortex cérébral*, dans lequel il décrit le cas précis de sa patiente Auguste Deter.

En 1911, le médecin publie un second article plus détaillé sur l'interprétation de ses observations dans lequel il relate les cas d'autres patients atteints de troubles similaires.

En 1912, Emil Kraepelin, dans son *Traité de Psychiatrie*, donne le nom de « maladie d'Alzheimer » (MA) à la démence neurodégénérative affectant le sujet « jeune ». Par la suite, le nom éponyme « Alzheimer » fut également utilisé de manière globale pour décrire à la fois les cas de démences présénile et sénile.

1.2. Prévalence, incidence et charge financière

La MA est la cause la plus répandue de démence et engloberait près de 80 % des cas. Selon le DSM-V, la démence, également qualifiée de « trouble neurocognitif majeur », est caractérisée par un déclin cognitif qui compromet l'indépendance de la personne. Ce déclin cognitif est significatif par rapport au niveau de performances antérieures dans plusieurs domaines cognitifs (apprentissage, attention, cognition sociale, fonctions exécutives, langage, mémoire, motricité). Au vu du vieillissement général de la population, la MA représente un grave problème de santé publique en raison de la perte d'autonomie dont les patients souffrent, de l'augmentation considérable de nouveaux cas au fil des ans et de la charge économique qu'elle représente.

La **prévalence** est une mesure de l'état de santé d'une population à un instant donné. Selon les données récoltées par l'Association France Alzheimer (www.francealzheimer.org) et l'association LECMA – Vaincre Alzheimer (<https://www.maladiealzheimer.fr>), 3 millions de personnes en France et dans les DOM-TOM seraient directement (les malades) ou indirectement (l'entourage) touchées par la MA. L'objectif de l'étude épidémiologique sur la population française *Personnes Agées QUID* (PAQUID) (Ramaroson et al., 2003) (Tableau I) est d'étudier le vieillissement normal et pathologique après 65 ans et de fournir une estimation de la prévalence de la démence dans la population âgée. Pour cette étude, 1 461 sujets âgés de 75 ans et plus ont régulièrement été évalués sur une période de 10 ans suite à leur inclusion dans la cohorte PAQUID. La prévalence de la pathologie a été estimée à 17,8% au-delà de 75 ans.

Tableau 1: Estimation du nombre de déments chez les personnes âgées de 75 ans et plus en France métropolitaine pour l'année 2003 à partir du suivi des sujets de la cohorte PAQUID

(D'après Ramaroson et al., 2003)

Âge	Hommes	Femmes	Ensemble
75 à 79 ans	67 374	73 175	140 549
80 à 84 ans	41 707	96 392	138 099
85 à 89 ans	65 194	190 417	255 611
90 ans et plus	31 607	203 017	234 624
Total	205 882	563 001	768 883

L'**incidence** d'une pathologie représente le nombre de nouvelles personnes malades recensées pendant une période donnée de la vie par rapport à la population globale. L'incidence de la MA augmente de manière exponentielle au fil des ans avec l'allongement de l'espérance de vie de la population. Son incidence passe de deux personnes atteintes pour 1 000 personnes / année entre 65 et 69 ans, à 70 pour 1 000 personnes / année après 90 ans.

Le nombre de patients diagnostiqués chaque année par la MA ne cesse d'augmenter considérablement au fil des ans. En 2012, 850 000 individus affectés par la pathologie ont été recensés ce qui représente l'équivalent de l'agglomération de la deuxième plus grande ville de France. La pathologie atteindra 1 275 000 malades d'ici 2020, ce qui représente un français sur quatre de plus de 65 ans.

Les chiffres mondiaux sont d'autant plus impressionnants. Ils sont estimés à 24,3 millions pour le nombre d'individus affectés par la MA, avec près de 4,6 millions de nouveaux cas recensés chaque année. Le nombre de malades double tous les 20 ans et atteindra les 42,3 millions en 2020 et approximativement 81,1 millions à l'horizon 2040 (Ferri et al., 2005).

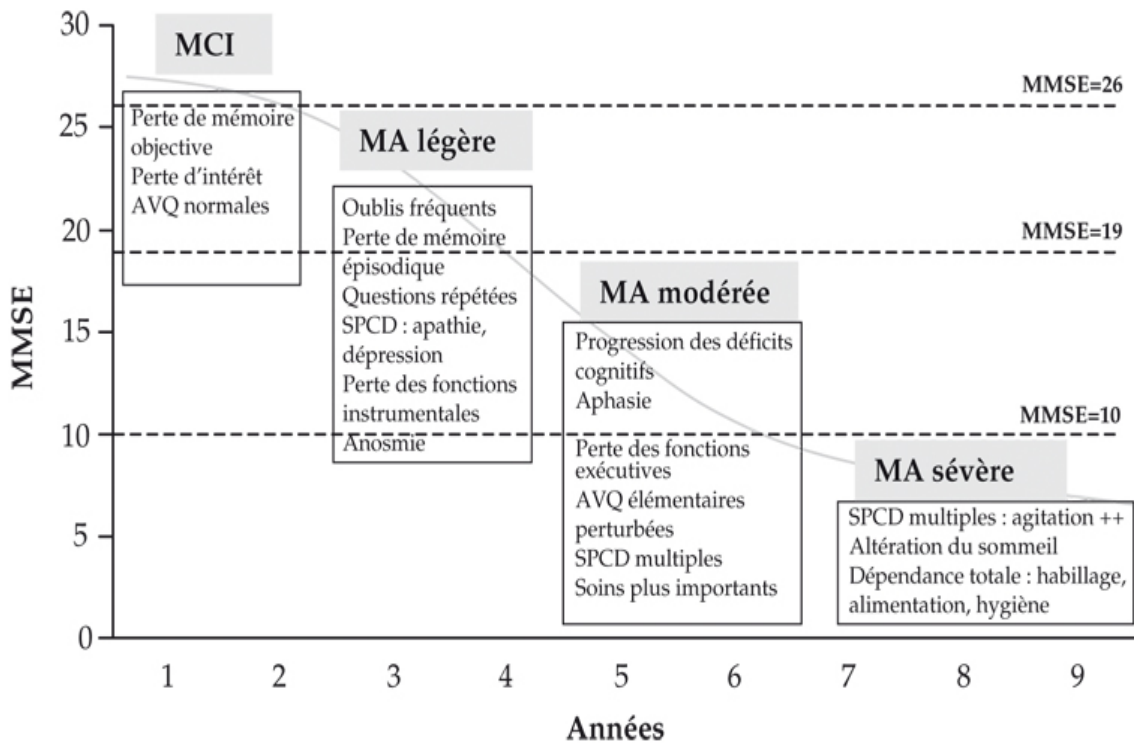
En France, la MA représente 72% des demandes d'*Allocation Personnalisée d'Autonomie*. L'importance des chiffres devrait inciter à considérer la MA comme une priorité actuelle de Santé Publique, dans le but de développer des moyens pour sa prise en charge. Sur le plan économique, d'après le *World Alzheimer Report: The Global Economic Impact of Dementia*, publié le 21 septembre 2010 par l'association *Alzheimer's Disease International*, les **coûts mondiaux** annuels de cette pathologie seraient estimés à 464 milliards d'euros. Les pays les plus développés d'Europe de l'Ouest et d'Amérique du Nord englobent 70% de ces coûts. Les coûts sociétaux de la MA varient selon les systèmes de protection sociale de 661 euros par personne et par an dans les pays pauvres, à 25 017 euros par personne et par an dans les pays riches.

2. Symptomatologie des troubles cognitifs de la maladie d'Alzheimer

Les **troubles cognitifs liés à la MA** s'aggravent progressivement et inexorablement au cours du temps et évoluent en plusieurs stades jusqu'à ce que le patient sombre dans un état de démence profonde au bout d'une décennie (*Figure 5*).

Figure 5: Progression des symptômes de la maladie d'Alzheimer

(D'après Feldman & Woodward, 2005)



Abréviations: MMSE: Mini Mental State Examination ; MCI: Troubles cognitifs légers ; MA: Maladie d'Alzheimer ; AVQ: Activités de la Vie Quotidienne ; SPCD: Symptômes Psychologiques et Comportementaux des Démences

Tout commence par le stade **pré-clinique** durant lequel aucun signe clinique n'est observé, mais la formation lente des foyers lésionnels, notamment au niveau de l'hippocampe et du cortex entorhinal, se met en place progressivement.

Le second stade, qualifié de **prodromal**, est caractérisé par des troubles cognitifs légers (MCI pour *Mild Cognitive Impairment* en anglais) (*Sarazin and Dubois, 2005*). Le concept de « MCI » est proposé pour définir un état de la cognition où la déficience a une plus forte probabilité de déboucher sur une MA, sans encore répondre aux critères de classification de la pathologie. De plus, il englobe une population hétérogène qui n'est définie que par le niveau d'atteinte cognitive, et de ce fait peut représenter des patients affectés par d'autres troubles altérant la cognition comme la dépression par exemple.

Le dernier stade correspond au stade « **déméntiel** » caractérisé par une aggravation des troubles mnésiques, auxquels s'ajoutent d'autres troubles cognitifs (aphasie, apraxie et agnosie), émotionnels et une diminution prononcée de l'autonomie du patient. Ce dernier, en raison de la perte de ses fonctions cognitives, ne sera alors plus capable de pratiquer des tâches quotidiennes vitales comme s'alimenter, se laver ou encore aller aux toilettes.

Les altérations cognitives des patients affectés par la MA se développent de façon hétérogène et peuvent être évaluées à l'aide de l'examen de Folstein sur l'état mental (MMSE pour « *Mini Mental State Examination* » en anglais) (*Folstein and Whitehouse, 1983*) (*Figure 6*). Ce test permet une exploration cognitive globale du malade à l'aide de trente questions. Il apporte des informations sur l'orientation spatio-temporelle du patient, sur sa mémoire à court et moyen terme, sur le calcul mental, l'attention, le langage, la compréhension et les praxies constructives. Ce test est noté sur 30 points. La détérioration intellectuelle est considérée comme légère entre 21 et 15 points, modérée entre 5 et 15 points et sévère au-dessous de 5 points. Les résultats d'études réalisées dans le but de rechercher des marqueurs cognitifs précoces de la pathologie indiquent de manière convergente que certaines fonctions cognitives sont atteintes avant d'autres, en particulier la mémoire.

Figure 6: Exemple de questionnaire utilisé pour l'examen de Folstein sur l'état mental

(Questionnaire tiré du site internet <http://tpe-alzheimer-ism.webnode.fr>)

<u>Orientation</u>			/ 10
Je vais vous poser quelques questions pour apprécier comment fonctionne votre mémoire.			
Les unes sont très simples, les autres un peu moins. Vous devez répondre du mieux que vous pouvez.			
Quelle est la date complète d'aujourd'hui ?			
Si la réponse est incorrecte ou incomplète, posez les questions restées sans réponse, dans l'ordre suivant :			
1. En quelle année sommes-nous ?			<input type="checkbox"/>
2. En quelle saison ?			<input type="checkbox"/>
3. En quel mois ?			<input type="checkbox"/>
4. Quel jour du mois ?			<input type="checkbox"/>
5. Quel jour de la semaine ?			<input type="checkbox"/>
Je vais vous poser maintenant quelques questions sur l'endroit où nous trouvons.			
6. Quel est le nom de l'hôpital où nous sommes ?*			<input type="checkbox"/>
7. Dans quelle ville se trouve-t-il ?			<input type="checkbox"/>
8. Quel est le nom du département dans lequel est située cette ville ?**			<input type="checkbox"/>
9. Dans quelle province ou région est située ce département ?			<input type="checkbox"/>
10. A quel étage sommes-nous ?			<input type="checkbox"/>
<u>Apprentissage</u>			/ 3
Je vais vous dire trois mots ; je vous voudrais que vous me les répétiez et que vous essayiez de les retenir car je vous les redemanderai tout à l'heure.			
11. Cigare	<i>Citron</i>	<i>Fauteuil</i>	<input type="checkbox"/>
12. Fleur	<i>Clé</i>	<i>Tulipe</i>	<input type="checkbox"/>
13. Porte	<i>Ballon</i>	<i>Canard</i>	<input type="checkbox"/>
Répéter les 3 mots.			
<u>Attention et calcul</u>			/ 5
Voulez-vous compter à partir de 100 en retirant 7 à chaque fois ?*			
14. 93			<input type="checkbox"/>
15. 86			<input type="checkbox"/>
16. 79			<input type="checkbox"/>
17. 72			<input type="checkbox"/>
18. 65			<input type="checkbox"/>
Pour tous les sujets, même pour ceux qui ont obtenu le maximum de points, demander :			
Voulez-vous épeler le mot MONDE à l'envers ?**			
<u>Rappel</u>			/ 3
Pouvez-vous me dire quels étaient les 3 mots que je vous ai demandés de répéter et de retenir tout à l'heure ?			
11. Cigare	<i>Citron</i>	<i>Fauteuil</i>	<input type="checkbox"/>
12. Fleur	<i>Clé</i>	<i>Tulipe</i>	<input type="checkbox"/>
13. Porte	<i>Ballon</i>	<i>Canard</i>	<input type="checkbox"/>
<u>Langage</u>			/ 8
Montrer un crayon.	22. Quel est le nom de cet objet ?*		<input type="checkbox"/>
Montrer votre montre.	23. Quel est le nom de cet objet ?**		<input type="checkbox"/>
24. Ecoutez bien et répétez après moi : « PAS DE MAIS, DE SI, NI DE ET »***			<input type="checkbox"/>

- Poser une feuille de papier sur le bureau, la montrer au sujet en lui disant : « Ecoutez bien et faites ce que je vais vous dire :
25. Prenez cette feuille de papier avec votre main droite,
26. Pliez-la en deux,
27. Et jetez-la par terre. »****
- Tendre au sujet une feuille de papier sur laquelle est écrit en gros caractère : « FERMEZ LES YEUX » et dire au sujet :
28. « Faites ce qui est écrit ».
- Tendre au sujet une feuille de papier et un stylo, en disant :
29. « Voulez-vous m'écrire une phrase, ce que vous voulez, mais une phrase entière. »
- Praxies constructives** / 1
- Tendre au sujet une feuille de papier et lui demander :
30. « Voulez-vous recopier ce dessin ? »

2.1. Troubles mnésiques

Les **amnésies** se développent dès le début de la MA. Ces affections mnésiques, qui au départ sont minimes, font partie des premiers signes inquiétants de la pathologie qui conduisent le patient à consulter. L'évolution des atteintes mnésiques est progressive tout au long de la maladie, jusqu'à ce que l'ensemble des systèmes de mémoire décline. La progression des déficits mnésiques chez les patients touchés par la MA est évoquée plus en détails dans la partie « Mémoire » de cette introduction.

2.2. Troubles des fonctions instrumentales: aphasie, apraxie, agnosie

Les troubles mnésiques ne sont pas les seules altérations recensées dans la MA et sont accompagnés du **syndrome aphaso-apraxo-agnosique**.

2.2.1. Troubles du langage: aphasie

L'**aphasie** désigne une atteinte du langage affectant à la fois l'expression et la compréhension du langage écrit et oral (*Kertesz et al., 1986*). Ce déficit de langage est recensé chez près de 40% des patients dès les premiers stades de la MA. Cette perturbation langagière

débutent par une dysnomie, qui correspond à l'incapacité des malades à trouver les mots appropriés (*Goldstein et al., 1992*), et par une anomie, qui représente la perte progressive de mots (*Macoir et al., 2014*). Ainsi, les patients produisent des phrases dénuées de sens et avec des problèmes de conjonctions de coordination (*Nicholas et al., 1985*). Ce trouble langagier est évalué à l'aide de tâches de fluence verbale à partir de lettres ou de catégories de mots (par exemple: donner autant de mots possibles qui commencent pour la lettre « V », donner autant de noms possibles d'animaux). Dans ce genre de tests, les patients affectés par la MA présentent des performances amoindries en terme de recherche et de récupération de mots (*Weakley and Schmitter-Edgecombe, 2014*). Aux stades avancés de la pathologie, le malade perd complètement sa capacité de parler, de suivre et comprendre une conversation et des ordres simples, et s'enferme dans un mutisme complet. Ces atteintes s'accompagnent de dysorthographe, un déficit de la maîtrise de l'orthographe des mots, et d'agraphie, une écriture rendue illisible et plus petite (*LaBarge et al., 1992; Fukui and Lee, 2008*).

2.2.2. Troubles praxiques: apraxie

L'**apraxie** désigne une incapacité à réaliser des gestes routiniers de par la non-coordination des mouvements (*Green et al., 1995; Lesourd et al., 2013*). Les fonctions sensori-motrices demeurent cependant intactes. Ces troubles praxiques sont rarement présents dès les premiers stades de la MA, mais le patient deviendra progressivement moins habile, ne parvenant plus à exécuter des gestes élaborés. A un stade avancé de la pathologie, le malade ne peut plus exécuter les gestes acquis et vitaux, comme boire ou s'alimenter. Différents types d'apraxie sont recensés: l'apraxie de l'habillage (incapacité de s'habiller seul), l'apraxie idéo-motrice (incapacité de mimer l'utilisation d'un objet ou des gestes de la vie quotidienne, comme boire à un verre), l'apraxie réflexive (incapacité de reproduire des mouvements

reflexes, comme retirer sa main d'une plaque chaude) et l'apraxie visuo-constructive (incapacité de reproduire un dessin à partir d'un modèle).

2.2.3. Troubles gnosiques: agnosie

L'**agnosie** se manifeste par des altérations de la capacité de reconnaissance. Dans la majorité des cas de MA, c'est l'agnosie de type visuel qui est principalement atteinte. A titre d'exemple, chez des individus sains, le cerveau reçoit des informations à propos d'un objet et doit être capable de l'identifier et de dire à quoi il sert. Or, les malades ne reconnaissent plus les objets, ni ce à quoi ils servent. Dans la pathologie, les perturbations gnosiques touchent d'abord la reconnaissance des objets du quotidien, puis des visages (**prosopagnosie**) (*Cheng and Pai, 2010; Lee and Pai, 2012*). Quand la prosopagnosie touche les visages familiers, l'entourage est alors perçu comme étranger par le patient. Certains patients affectés par la MA souffrent également d'**anosognosie**, c'est-à-dire qu'ils n'ont pas conscience de leur condition (*Reed et al., 1993; Lopez et al., 1994; Verhülsdonk et al., 2013*). Ces malades souffrent d'une MA plus longue dans la durée, de déficits cognitifs plus sévères et de lourdes perturbations dans les activités quotidiennes parfois additionnées de manies (*Migliorelli et al., 1995*).

2.3. Troubles comportementaux et psychologiques

Les **troubles comportementaux et psychologiques** s'ajoutent aux troubles mnésiques et instrumentaux. Ils peuvent apparaître dès les premiers stades de la MA et entraîner une modification de la personnalité des patients et de leurs habitudes de vie. Selon l'*Inventaire Neuropsychiatrique*, qui recueille des informations sur la présence de troubles du comportement chez des individus souffrant de la pathologie, les altérations comportementales sont évaluées sur 10 points: idées délirantes, hallucinations, agitation/agressivité,

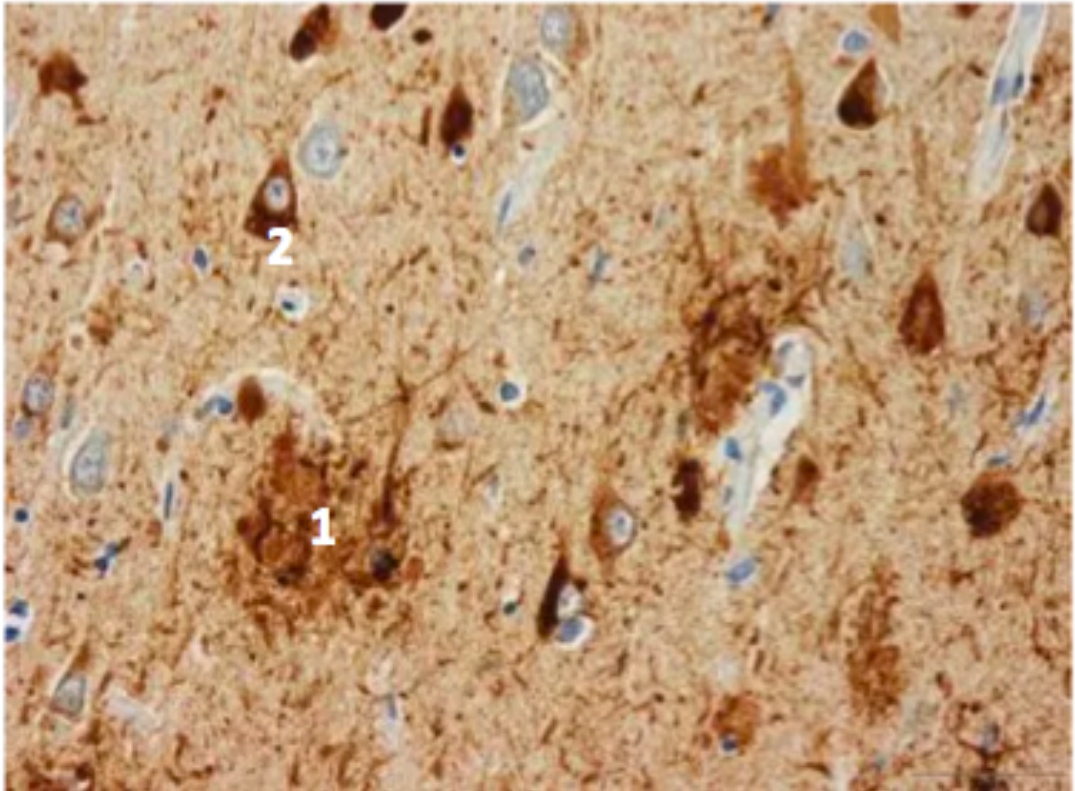
dépression/dysphorie, anxiété, exaltation de l'humeur/euphorie, apathie/indifférence, désinhibition, irritabilité/instabilité de l'humeur, comportement moteur aberrant. Une étude (PHRC-REAL) réalisée sur plus de 500 sujets affectés par la MA a permis de déceler l'ensemble de ces symptômes chez 84% des malades atteints à un stade léger ou modéré, et chez 92,5% des patients à un stade sévère. Des déficits des fonctions instinctuelles (appétit, sexualité, sommeil) peuvent également émerger. Les fonctions exécutives, qui regroupent l'ensemble des fonctions nécessaires à la planification et à la réalisation des tâches complexes nouvelles et non automatiques, à la résolution de problèmes et à la gestion d'imprévus, deviennent également ingérables pour les malades (*Law et al., 2014*). La restriction des activités est précoce et touche dans un premier temps les activités élaborées, telles que la gestion des finances, avant de s'étendre aux activités quotidiennes vitales, comme boire, s'alimenter et faire sa toilette. Lorsque le patient ne souffre pas d'anosognosie, ce dernier a alors conscience de ses propres perturbations comportementales, ce qui le guide vers un retrait social et une dépression aggravant sérieusement son état, et vers son institutionnalisation.

3. Neuropathologie de la maladie d'Alzheimer: amyloïdopathie, tauopathie et atrophie corticale

La MA est caractérisée par trois marqueurs physiopathologiques dans le cerveau: des dépôts extracellulaires du **peptide bêta-amyloïde** ($A\beta$) qui donnent naissance aux **plaques amyloïdes**, également appelées **plaques séniles** (*Figure 7; chiffre 1*), l'accumulation intracellulaire d'une **unité associée à la tubuline (Tau) hyperphosphorylée** qui entraîne l'apparition des **DNFs** (*Figure 7; chiffre 2*) et une **atrophie corticale** (*Querfurth and LaFerla, 2010*).

Figure 7: Représentation histologique des plaques amyloïdes extraneuronales (1) et des dégénérescences neurofibrillaires intraneuronales (2)

(Image extraite du site internet <https://livingwelldementia.org>)



3.1. Amyloïdopathie

3.1.1. APP

Le peptide A β est le fruit de la protéolyse de la protéine précurseur de l'amyloïde (APP). Le gène de l'APP est localisé sur le chromosome 21 et code pour trois isoformes différentes de la protéine obtenues par épissage alternatif des exons de l'acide ribonucléique messenger (ARNm) (*Tanaka et al., 1988; Selkoe, 2001a*). Dépendamment du nombre d'acides aminés qui les constituent, on distingue l'APP₆₉₅, l'APP₇₅₁ et l'APP₇₇₀, contenant respectivement 695, 751 et 770 acides aminés. Les formes APP₇₅₁ et APP₇₇₀ possèdent un domaine inhibiteur de sérine-protéase de type Kunitz (KPI pour « *Kunitz Protease Inhibitor* » en anglais) (*Kitaguchi et al., 1988*) de 56 acides aminés et sont exprimés principalement dans les cellules gliales. La forme APP₆₉₅, quant à elle, ne possède pas ce domaine KPI et est majoritairement exprimée dans les neurones (*Tanaka et al., 1988*). Ces trois isoformes renferment une séquence peptidique de 39 à 43 acides aminés correspondant au peptide A β .

L'APP est une glycoprotéine transmembranaire. Son domaine N-terminal est localisé dans la partie extracellulaire ou dans le lumen des vésicules intracellulaires, comme celles du réticulum endoplasmique, de l'appareil de Golgi et des endosomes intracellulaires. La région C-terminale de l'APP, quant à elle, se trouve dans le domaine cytoplasmique (*Neve et al., 2000*).

L'APP fait partie de la famille des protéines APP qui inclue également les protéines dites « *APP-like* » 1 et 2 (APLP1 et APLP2) (*Coulson et al., 2000; Turner et al., 2003; Shariati and De Strooper, 2013*). Cette famille de protéines APP est conservée au cours de l'évolution et ne s'exprime pas exclusivement chez les mammifères, mais aussi chez les invertébrés comme *Caenorhabditis sp.* (APP-like 1 ; APL-1) (*Alexander et al., 2014*) et

Drosophila sp. (APP-like, APPL) (Cassar and Kretschmar, 2016). Les procaryotes, les levures et les plantes ne possèdent pas de membre de la famille des protéines APP.

L'APP joue un rôle crucial dans le développement. Tôt dans l'embryogenèse, l'APP est déjà impliquée dans la migration neuronale. Durant l'embryogenèse, les précurseurs neuronaux migrent de la zone ventriculaire jusqu'à la plaque corticale. Cette migration est altérée lorsque les niveaux d'APP sont réduits dans le cortex cérébral (Young-Pearse et al., 2007). Le rôle de l'APP dans le développement chez le mammifère persiste après la naissance. Les niveaux d'APP sont les plus élevés deux semaines après la naissance et coïncident avec l'évolution de la maturation cérébrale et l'achèvement des connexions synaptiques (Löffler and Huber, 1992), suggérant déjà un rôle de cette protéine dans la formation et le maintien des synapses.

Lorsque sa forme entière demeure préservée, l'APP est impliquée dans de nombreux mécanismes physiologiques. A titre d'exemples, cette protéine joue le rôle de récepteur de surface et de molécule d'adhésion cellulaire (Qiu et al., 1995). Elle est dotée d'une activité neuroprotectrice, neurotrophique (Lee et al., 2010) et synaptotrophique (Dodart et al., 2000). En outre, elle est également impliquée dans la plasticité neuronale, la formation des épines dendritiques et du cytosquelette et le trafic de vésicules axonales (Thinakaran and Koo, 2008).

Des souris transgéniques *knock-out* (KO) pour l'APP présentent des altérations de la potentialisation à long terme (LTP pour « *Long Term Potentiation* » en anglais) (Dawson et al., 1999), des déficits de croissance (Magara et al., 1999) et du transport axonal (Smith et al., 2007; Goldstein, 2012), une perte de masse cérébrale (Magara et al., 1999) et une réduction des épines dendritiques (Tyan et al., 2012), alors que la surexpression d'APP chez les souris transgéniques augmente la densité des épines dendritiques (Lee et al., 2010). Les souris KO

pour l'APP présentent également une importante perte de poids, une force amoindrie dans les pattes, une réduction de leur activité locomotrice et de la gliose (*van der Kant and Goldstein, 2015*). Malgré les nombreux effets délétères cités précédemment, ces souris sont viables et fertiles grâce à l'action de phénomènes compensatoires assurés par d'autres protéines de la famille APP (*Zheng and Koo, 2006, 2011*). En effet, des souris transgéniques KO pour l'APP et l'APLP1 et/ou l'APLP2 meurent précocement après la naissance (*Heber et al., 2000*).

Comme l'APP₆₉₅ a une expression neuronale, les clivages protéolytiques de cette isoforme de l'APP sont expliqués plus en détails dans les paragraphes qui suivent.

3.1.2. Clivages amyloïdogénique et non-amyloïdogénique de l'APP

L'APP est sensible aux protéolyses. Dépendamment des enzymes qui la clivent, deux voies protéolytiques principales se dessinent: d'une part la voie de **clivage non-amyloïdogénique** et d'autre part la voie de **clivage amyloïdogénique**, générant toutes deux de multiples fragments protéiques bioactifs.

Clivage non-amyloïdogénique de l'APP

Le clivage enzymatique de l'APP par une alpha-sécrétase (α -sécrétase), entre les peptides 16 et 17 de la séquence correspondant au peptide A β , initie **la voie de protéolyse non-amyloïdogénique de l'APP** qui est majoritaire en conditions normales et abolit la formation du peptide A β (*Figure 8*).

L' α -sécrétase est membre de la famille protéique des α -désintégrines (ADAM) dont ADAM-9, ADAM-10 et ADAM-17 sont les plus représentées. Suite à ce clivage, un large fragment soluble alpha de l'APP (sAPP α) est libéré, laissant à la membrane cellulaire un

résidu carboxy-terminal de 83 acides aminés (C83), également appelé fragment carboxy terminal alpha (α -CTF). En dernier lieu, l' α -CTF est digéré entre les résidus 711 ou 713 de son domaine transmembranaire par le complexe gamma-sécrétase (γ -sécrétase) constitué principalement de quatre protéines: la préséniline 1 ou 2 (PS1 ou PS2) qui porte l'activité catalytique, APH-1 (pour « *Anterior Pharynx-Defective 1* » en anglais) nécessaire à l'activité protéolytique, la nicastrine qui intervient dans le trafic intracellulaire et stabilise le complexe, et PEN-2 (pour « *Presenilin Enhancer 2* » en anglais) également nécessaire à la stabilisation du complexe enzymatique (Yu et al., 2000; Francis et al., 2002). Ces quatre protéines forment ensemble le complexe γ -sécrétase mature (De Strooper, 2003; Selkoe and Wolfe, 2007). Le dernier clivage par la γ -sécrétase donne naissance au peptide extracellulaire p3 et à un domaine intracellulaire amyloïde (AICD). La voie non-amyloïdogénique de protéolyse de l'APP est considérée comme non toxique car elle n'aboutit pas à la genèse du peptide A β et que de nombreux autres fragments aux effets neuroprotecteurs voient le jour.

Le **sAPP α** (Figure 9) est doté de propriétés neuroprotectrices et neurotrophiques (Furukawa et al., 1996; Mattson, 1997). Ce fragment joue le rôle de facteur de croissance (Herzog et al., 2004) qui régule la prolifération cellulaire (Guillot-Sestier et al., 2012), en particulier celle des cellules souches neuronales (Ohsawa et al., 1999; Caillé et al., 2004). Il augmente le nombre de branchements dendritiques, la croissance neuritique et la synaptogenèse (Milward et al., 1992; Mattson, 1997; Gakhar-Koppole et al., 2008). Il facilite la LTP qui permet l'augmentation de la transmission synaptique entre deux neurones, un substrat cellulaire de l'apprentissage (Ishida et al., 1997) et de la consolidation mnésique (Meziane et al., 1998). Ainsi, il améliore l'apprentissage et la mémorisation chez des modèles animaux (Meziane et al., 1998). Il restaure aussi la plupart des atteintes portées par des souris déficientes en APP (Ring et al., 2007), ce qui laisse à penser que la plupart des fonctions physiologiques de l'APP sont conduites par son domaine extracellulaire. Il protège également

Introduction Générale – 3. Neuropathologie de la maladie d'Alzheimer: amyloïdopathie, tauopathie et atrophie corticale

contre les conséquences néfastes des stress excitotoxique et oxydatif et de la déprivation de glucose (*Taylor et al., 2008*). Le sAPP α joue également le rôle de protéine chaperonne pour le cuivre et le zinc en tant que transporteur neuronal des métaux (*Chasseigneaux and Allinquant, 2012*). En lien avec la tauopathie, ce fragment soluble inhibe l'activité de la protéine kinase 5 dépendante des cyclines (cdk5) en partie responsable de l'hyperphosphorylation anormale de la protéine Tau (*Han et al., 2005*). Concernant l'amyloïdopathie, le sAPP α est un inhibiteur endogène direct de la β -secrétase, à l'inverse du fragment sAPP β qui ne possède pas ces propriétés. Par ce moyen, le sAPP α régule la surproduction d'A β et restaure ainsi l'homéostasie neuronale (*Peters-Libeu et al., 2015*). Chez un modèle murin transgénique de la MA, l'inhibition de l'activité du sAPP α favorise le clivage amyloïdogénique de l'APP. Ces données suggèrent que des niveaux inadéquats de sAPP α rendent les souris plus vulnérables à la pathologie amyloïde (*Obregon et al., 2012*). De manière intéressante, un article récent met en avant que le sAPP α , avec toutes les fonctions physiologiques qu'il assure, pourrait constituer une nouvelle cible thérapeutique pour la MA (*Habib et al., 2016*). Les rôles physiologiques de l' α -CTF, quant à eux, sont peu connus à ce jour.

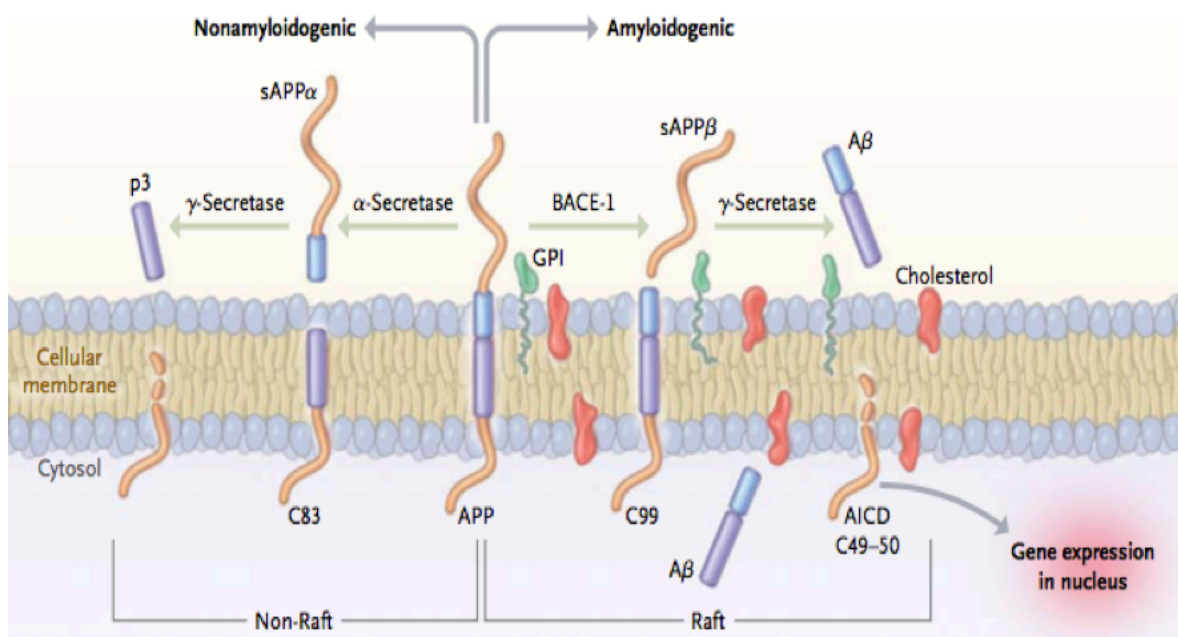
Le **peptide p3** de 3 kDa aurait des effets neurotoxiques. Ce fragment p3 est un constituant majeur des dépôts amyloïdes diffus présents dans le cerveau de patients affectés par la MA (*Gowing et al., 1994*). En culture cellulaire, p3 induit l'apoptose, bien que cette neurotoxicité soit moindre par rapport à celle du peptide A β (*Wei et al., 2002*). De plus, il favorise les réponses inflammatoires dans plusieurs types cellulaires par la production de cytokines et de chimiokines pro-inflammatoires (*Szczepanik et al., 2001*). Toutefois, comme le peptide p3 ne renferme pas la séquence entière de l'A β et que ses oligomères sont instables, il est généralement considéré comme un fragment relativement inoffensif (*Dulin et al., 2008*).

L'**AICD**, un fragment contenant 49 à 99 acides aminés, migre en direction du noyau cellulaire pour y contrôler la transcription (*Konietzko, 2012; Multhaup et al., 2015*) et

l'expression de protéines impliquées dans le contrôle de la mort neuronale et la dégradation du peptide A β (Pardossi-Piquard and Checler, 2012).

Figure 8: Les deux principales voies de protéolyse de l'APP695, la voie non-amyloïdogénique (à gauche) et la voie amyloïdogénique (à droite)

(D'après Querfurth and LaFerla, 2010)



Clivage amyloïdogénique de l'APP

Le clivage de l'APP par l'enzyme numéro 1 de clivage de l'APP (BACE-1), une aspartyl protéase également appelée bêta-sécrétase (β -sécrétase), initie **la voie de protéolyse amyloïdogénique de l'APP**, qui aboutit à la genèse du peptide A β (Figure 8).

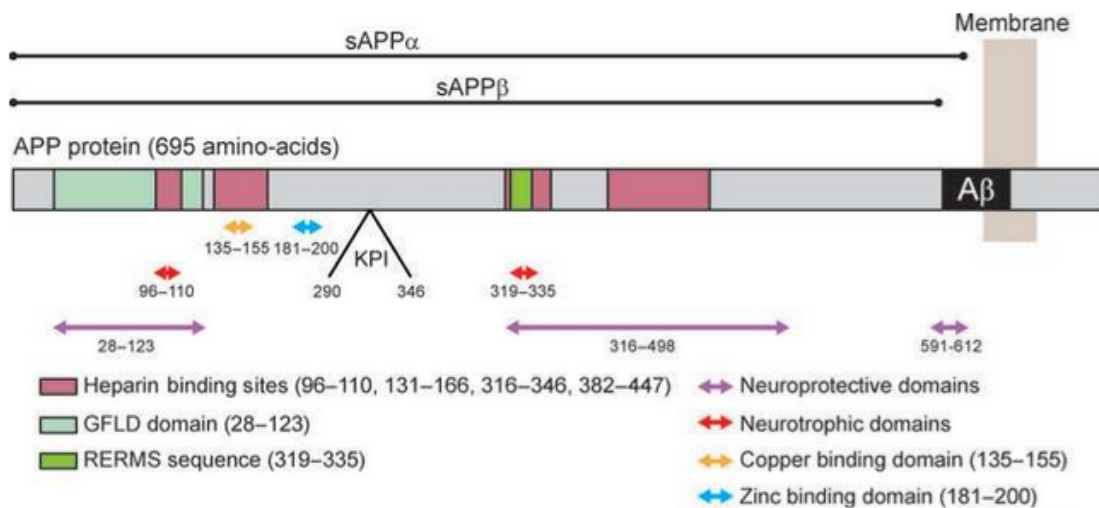
Le clivage amyloïdogénique de l'APP a principalement lieu dans les organelles intracellulaires, car la β -sécrétase est plus efficace en environnement acide. Cela est favorisé par l'internalisation de l'APP et son convoyage vers des organelles riches en β -sécrétase tels que les endosomes (Das et al., 2013). Suite à ce premier clivage, un large fragment soluble

bêta de l'APP (sAPP β) est sécrété. Attaché à la membrane subsiste un fragment carboxy-terminal de 99 acides aminés (C99), également appelé β -CTF. Le β -CTF est aussi un substrat du complexe γ -secrétase qui génère le peptide A β et l'AICD.

Le fragment soluble sAPP β (*Figure 9*) est libéré suite au clivage de l'APP par la β -secrétase et partage la même séquence que le fragment sAPP α , excepté pour les 16 derniers acides aminés de la partie C-terminale (*Chasseigneaux and Allinquant, 2012*). Les effets neuroprotecteurs et neurotrophiques du sAPP α sont également assurés par le sAPP β . Cependant, l'action de ce dernier est 100 fois moins puissante que celle du sAPP α concernant la protection des neurones hippocampiques contre la toxicité induite par l'A β (*Furukawa et al., 1996; Barger and Harmon, 1997*). Cette différence d'efficacité serait possiblement en lien avec les 16 acides aminés que le sAPP β ne possède pas en comparaison au sAPP α . En lien avec cette hypothèse, l'application aiguë de sAPP β sur des tranches de cerveau avant une stimulation haute fréquence résulte en des changements de LTP (*Taylor et al., 2008*). Ainsi, à l'inverse du sAPP α , le sAPP β ne serait pas impliqué dans les processus de LTP, ce qui suggère que les 16 derniers acides aminés du sAPP α sont à la fois impliqués dans la neuroprotection et les phénomènes de LTP. En effet, la LTP est restaurée suite à l'application aiguë de sAPP α , mais pas de sAPP β , soulignant le rôle crucial du sAPP α dans la plasticité synaptique (*Hick et al., 2015*). Toutefois, le sAPP β contient des domaines requis pour promouvoir la croissance des neurites. En effet, comme pour le sAPP α , le sAPP β diminue l'adhésion cellulaire et augmente la croissance axonale (*Chasseigneaux et al., 2011*). Le sAPP β induit également une différenciation neuronale des cellules souches embryonnaires humaines, et cela de manière plus efficace que le sAPP α (*Freude et al., 2011*). Tout comme le sAPP α et avec la même efficacité, le sAPP β stimule également la microglie, cet effet étant dépendant du domaine N-terminal qu'ils ont en commun (*Barger and Harmon, 1997*). Lors de l'apoptose, le sAPP β peut être clivé pour générer un dérivé cytotoxique interagissant avec le

récepteur de mort 6 (DR6) qui active la caspase 6 responsable de la mort cellulaire (Nikolaev et al., 2009). Enfin, les souris *knock-in* (KI) pour le sAPP β présentent un fort taux de mortalité périnatale à l’inverse des souris KI pour le sAPP α (Li et al., 2010; Weyer et al., 2011).

Figure 9: Représentation schématique des principaux domaines des sAPP α et sAPP β pour l’APP695 (D’après Chasseigneaux and Allinquant, 2012)



Le domaine facteur de croissance (GFLD 28-123 acides aminés) contient un site de liaison à l’héparine (HSB) impliqué dans la croissance neuritique (96-110). Une autre séquence (319-335) impliquée dans la croissance neuritique contient également un HSB (316-346). Deux autres HSB sont présents (131-166), l’un a la capacité de lier le cuivre (135-155) et l’autre (382-447) est neuroprotecteur. La partie C-terminale du sAPP α (591-612) et le GFLD (28-123) contiennent deux domaines neuroprotecteurs. Le domaine de liaison au zinc (181-200) ne contient pas de HSB. La position du domaine KPI (290-346) est également indiquée.

Le β -CTF, précurseur direct du peptide A β , partagerait de nombreux effets neurotoxiques en commun avec l’A β et pourrait agir plus précocement dans la MA. Le β -CTF affecterait l’homéostasie calcique en formant des pores et des canaux ioniques à la membrane cellulaire qui laissent entrer le calcium dans la cellule. Il exacerberait aussi l’activité inflammatoire qui s’accompagne d’une activation gliale. Il migrerait également en direction

Introduction Générale – 3. Neuropathologie de la maladie d'Alzheimer: amyloïdopathie, tauopathie et atrophie corticale

du noyau cellulaire pour jouer sur la transcription de gènes comme celui de la glycogène synthase kinase-3 β (GSK-3 β) qui favorise la production de DNFs. De plus, il serait impliqué dans l'altération mitochondriale qui se traduit par la libération du cytochrome C et l'activation de la caspase 3 responsables de l'apoptose (*Chang and Suh, 2005a*).

Le clivage de l' α -CTF et du β -CTF par le complexe γ -secrétase libère dans le cytosol l'**AICD**, un fragment impliqué dans la régulation des gènes (*Passer et al., 2000; Gao and Pimplikar, 2001; Cao and Südhof, 2004; Pardossi-Piquard and Checler, 2012*). De multiples sites de clivage du complexe γ -secrétase génèrent des fragments AICD de plusieurs tailles (*Gu et al., 2001; Pinnix et al., 2001; Sastre et al., 2001; Yu et al., 2001; Sato et al., 2003; Zhang et al., 2012; Pinnix et al., 2013*). Cependant, toutes les isoformes endogènes d'AICD sont rarement détectées à cause de leur dégradation rapide dans le cytosol par l'enzyme de dégradation de l'insuline (IDE) (*Edbauer et al., 2002; Farris et al., 2003*), le protéasome (*Nunan et al., 2003*) et le pH intracellulaire (*Vingtdeux et al., 2007*). La liaison rapide des fragments AICD aux protéines Fe65 permet la stabilisation de leur libération (*Kimberly et al., 2001; Kinoshita et al., 2002*), ce qui les empêche d'atteindre le noyau. L'AICD cible de nombreux gènes dans le noyau pour réguler leur expression (*Grimm et al., 2013*), comme celui de la GSK-3 β (*Kim et al., 2003*). De manière intéressante, l'AICD régule également la transcription de l'APP, de la β -secrétase (*von Rotz et al., 2004*), de la néprilysine (*Pardossi-Piquard et al., 2005*) et de l'IDE (*Farris et al., 2003; Hersh, 2006*), les deux dernières enzymes étant majoritairement impliquées dans la dégradation de l'A β (*Iwata et al., 2000, 2001; Hersh and Rodgers, 2008*).

3.1.3. A β

Le peptide A β de 4 kDa jouerait un rôle central dans la pathogenèse de la MA. Tout comme l'AICD, l'A β est généré suite au clivage du β -CTF par le complexe γ -secrétase. Ce peptide est produit *in vivo* dans le cerveau et en de plus faibles proportions en dehors de cet organe. De par son accumulation dans les capillaires cérébraux, les artérioles et les veinules, et sa sécrétion par les cellules neuronales, l'A β voyage également dans le liquide céphalo rachidien (LCR) et le sang (*Seubert et al., 1993*). En plus de sa neurotoxicité, ce peptide posséderait bien d'autres propriétés physiologiques. A titre d'exemple, l'A β agirait comme un facteur de transcription, une molécule de signalisation, un régulateur du transport du cholestérol et un agent antimicrobien. En outre, ce peptide faciliterait la prolifération des progéniteurs neuronaux et contrôlerait leur différenciation. Il favoriserait également la survie neuronale dans le cadre d'une privation de facteurs de croissance et protégerait les neurones de l'excitotoxicité (*Puzzo and Arancio, 2013; Carrillo-Mora et al., 2014*).

Cependant, les études qui ont pour but d'élucider les effets biologiques de l'A β dans le cerveau aboutissent souvent sur des résultats contradictoires à propos de ce peptide qui partagerait à la fois des propriétés neurotoxiques et neurotrophiques, dépendamment de ses propriétés d'agrégation et de sa concentration. L'étude de l'A β est complexe car ce peptide adopte de multiples formes: monomères, dimères, oligomères, protofibrilles et fibrilles (*Walsh and Selkoe, 2007*). Sa nature pléiotropique s'explique en partie par les différents types de peptides existants, A β_{1-40} , A β_{1-42} , A β_{25-35} synthétiques *versus* dérivés naturels, monomères *versus* oligomères ou fibrilles, leurs variations de concentration, les temps d'incubation et les différents protocoles expérimentaux.

Le rôle physiologique du peptide A β dépendrait de sa concentration. L'activation neuronale entraîne la sécrétion physiologique d'A β à la synapse chez le rongeur et chez

l'Homme. Ces niveaux physiologiques du peptide au niveau de la synapse diminuent la transmission excitatrice et préviennent l'hyperactivité neuronale (*Kamenetz et al., 2003*). Plus précisément, l'A β en concentration picomolaire module de manière positive la plasticité synaptique et la mémoire en potentialisant les processus de LTP (*Puzzo et al., 2008*). A des concentrations plus fortes, de l'ordre du nanomolaire, cet effet s'inverse et l'A β inhibe alors la LTP. De plus, le rôle physiologique de l'A β picomolaire est bloqué par les antagonistes cholinergiques et participe aux phénomènes d'apprentissage. En effet, l'inhibition de la production d'A β induit des déficits d'acquisition et de consolidation mnésique qui sont contrecarrés par l'instillation d'A β exogène en concentration picomolaire (*Garcia-Osta and Alberini, 2009*).

La majorité des peptides A β sont clivés par la β -secrétase entre une méthionine (M) et un acide aspartique (D) pour produire l'A β_{1-x} ayant un plus faible pourcentage de clivage par d'autres enzymes comme la néprilysine et l'IDE qui régulent les niveaux physiologiques d'A β (*Bayer and Wirths, 2014*). En effet, l'endopeptidase néprilysine est capable de dégrader l'A β monomérique et oligomérique (*Kanemitsu et al., 2003*), et une baisse d'activité de cette enzyme engendre l'accumulation cérébrale d'A β (*Iwata et al., 2001*). L'IDE, quant à elle, dégrade de petits peptides tels que l'insuline et l'A β monomérique (*Qiu et al., 1998*). Chez les modèles murins, la délétion de l'IDE réduit la dégradation du peptide A β de plus de 50% (*Farris et al., 2003*). A l'inverse, la surexpression de l'IDE ou de la néprilysine réduit les niveaux cérébraux d'A β et prévient ou retarde la formation des plaques amyloïdes chez un modèle murin transgénique de la MA (*Leissring et al., 2003*).

Le peptide A β est présent sous deux formes majoritaires dans le cerveau: l'A β_{1-40} et l'A β_{1-42} . En conditions basales non pathologiques, 90% des peptides A β produits sont de type A β_{1-40} , l'A β_{1-42} représentant moins de 10%. Alors que la littérature accorde de l'importance aux peptides A β_{1-40} et A β_{1-42} , les peptides A β sont hétérogènes, certaines espèces ayant des

extrémités N- et C-terminales tronquées et d'autres étant plus longues comme l' $A\beta_{1-43}$ (*Sinha et al., 1999*). De plus, les modifications post-traductionnelles des peptides $A\beta$, comme les phosphorylations et les nitritations, contribuent significativement en la formation d'agrégats toxiques qui s'accumulent puis génèrent des plaques amyloïdes dans le cerveau (*Kumar et al., 2011; Kummer et al., 2011*).

Le peptide $A\beta_{1-40}$ est considéré comme moins toxique que l' $A\beta_{1-42}$, car il est capable d'inhiber l'oligomérisation de l' $A\beta_{1-42}$ (*Murray et al., 2009*) et protège les neurones contre les dommages neuronaux induits par l' $A\beta_{1-42}$. L' $A\beta_{1-40}$ favorise la neurogenèse de cellules progénitrices neuronales (*Chen and Dong, 2009*) et empêche la toxicité induite par les inhibiteurs de l' α -secrétase. En culture cellulaire, ce peptide interagit également avec des composants de la matrice extracellulaire, comme la laminine et la fibronectine, pour promouvoir la prolifération des neurites (*Koo et al., 1993*). Cependant, le peptide $A\beta_{1-40}$ pourrait s'avérer être à la fois neurotrophique et neurotoxique dépendamment de sa concentration (*Yankner et al., 1990*).

Le peptide $A\beta_{1-42}$ est considéré comme plus toxique que l' $A\beta_{1-40}$. L' $A\beta_{1-42}$ est plus hydrophobe ce qui favorise son agrégation (*Burdick et al., 1992; Pike et al., 1995; Selkoe, 2001a*) et la formation d'oligomères et de fibrilles amyloïdes (*Walsh and Selkoe, 2007*). Certaines études suggèrent également que l'augmentation des niveaux d' $A\beta_{1-42}$ serait favorable à l'oligomérisation et à la genèse de fibrilles et plaques amyloïdes. De plus, le peptide $A\beta_{1-42}$, à l'inverse de l' $A\beta_{1-40}$, est retrouvé dans les plaques amyloïdes diffuses (*Cummings et al., 1996*).

3.1.4. A β oligomériques

Les formes oligomériques solubles du peptide A β seraient les plus délétères (*Walsh and Selkoe, 2007; Crews and Masliah, 2010; Lublin and Gandy, 2010*). Les effets des oligomères solubles d'A β sur le système nerveux peuvent être appréhendés de différentes manières: en utilisant des peptides A β synthétiques (*Lacor et al., 2007*) ou naturels (*Shankar et al., 2007*), des cellules en culture surexprimant l'A β (*Maruyama et al., 1994*) ou encore des animaux transgéniques conçus pour surexprimer l'APP dans le cerveau (*Mucke et al., 2000*). Même si les premières études se sont principalement focalisées sur les formes hautement agrégées de l'A β_{1-42} , des études plus récentes ont mis l'accent sur de petites formes oligomériques solubles de ce peptide, comme les dimères et les trimères, sur la plasticité synaptique et la mémoire. L'opinion générale met en avant le fait que les oligomères solubles d'A β_{1-42} induiraient une grande variété d'effets neurotoxiques dont: (1) une réduction de la densité synaptique, (2) une perturbation de la transmission synaptique, (3) une inhibition de la LTP hippocampique et (4) une altération des fonctions cognitives. En effet, sur des préparations de coupes de cerveaux, les formes dimériques et trimériques de l'A β_{1-42} sont synaptotoxiques (*Walsh et al., 2005; Klyubin et al., 2008*). A titre d'exemple, le traitement par des dimères d'A β_{1-42} , isolés directement de cerveaux Alzheimer, inhibe la LTP, augmente la dépression à long terme (LTD pour « *Long Term Depression* » en anglais) et réduit la densité des épines dendritiques des neurones hippocampiques de rongeurs (*Shankar et al., 2008*). De plus, les oligomères d'A β_{1-42} auraient la capacité de rompre la perméabilité de la membrane plasmique aux ions calciques. Cette perméabilité peut être altérée de différentes manières: en amincissant la membrane, en altérant le fonctionnement des canaux ioniques et en formant des pores, ce qui entraîne ainsi l'entrée du calcium extracellulaire dans le compartiment intracellulaire (*Demuro et al., 2005, 2010*). Enfin, il est intéressant de mentionner que la

sévérité des déficits cognitifs rencontrés dans la MA corrèle avec le niveau d'oligomères dans le cerveau, et non la charge amyloïde (*Lue et al., 1999*).

3.1.5. Plaques amyloïdes ou plaques séniles

Au fur et à mesure de l'agrégation des peptides A β , des formes amyloïdes fibrillaires insolubles s'arrangent sous forme de feuillets β , puis, en dernier lieu, des **plaques amyloïdes** insolubles sont générées. Ces plaques séniles correspondent à des masses sphériques fibreuses de 30 à 100 micromètres de diamètre qui s'accumulent à l'extérieur des neurones.

Les plaques amyloïdes sont composées en leur centre d'un **cœur amyloïde** (*Figure 10*) qui provient du regroupement, puis de l'agrégation des peptides A β sous la forme de faisceaux de filaments d'un diamètre de six à neuf nanomètres. En plus de l'A β , ce cœur amyloïde renferme également des cellules astrocytaires et microgliales à l'origine de réactions inflammatoires. En périphérie, le cœur amyloïde est entouré d'une **couronne radiaire** (*Figure 10*) formée par des prolongements nerveux, appelés neurites dystrophiques, correspondant principalement aux terminaisons axonales des neurones alentour. L'aspect des plaques amyloïdes peut cependant s'écarter de cette forme focale classiquement décrite. En effet, les dépôts amyloïdes sont parfois diffus, mal limités et dépourvus de prolongements nerveux périphériques.

Figure 10: Image d'une plaque amyloïde colorée au rouge Congo et montrant le cœur amyloïde central (en rouge), entouré par la couronne radiaire en périphérie (en rose)

(Image extraite du site internet <http://histoblog.viabloga.com>)

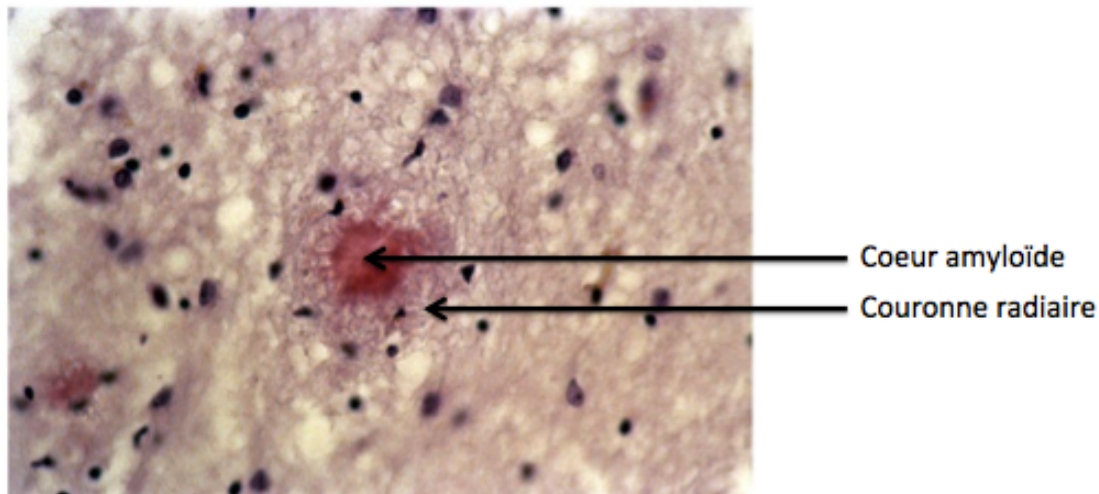
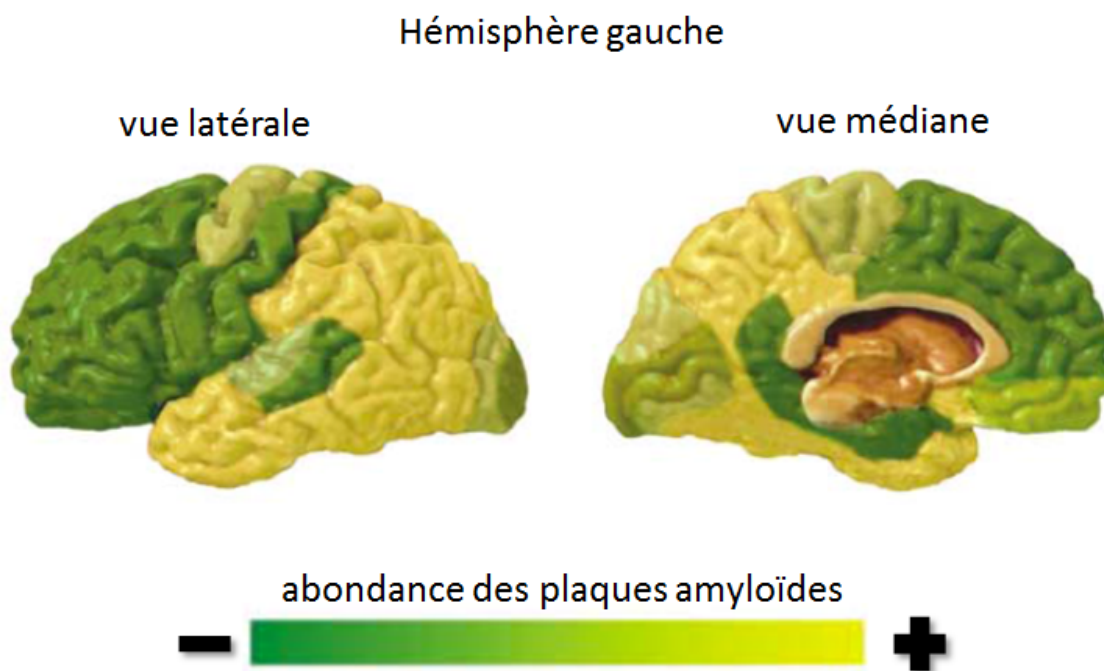


Figure 11: Représentation schématique de la distribution des plaques amyloïdes dans le parenchyme cérébral de patients atteints de la maladie d'Alzheimer

(D'après Cummings and Cole, 2002)



Le caractère pathogène des plaques amyloïdes est controversé. Pour certains auteurs, il existerait une corrélation entre les formes familiales de la MA (FAD pour « *Familial Alzheimer's Disease* » en anglais), à début précoce et caractérisées par une augmentation de l'accumulation des peptides A β suite à diverses mutations de l'APP et/ou des PS 1 et 2, et les dépôts amyloïdes (*Sherrington et al., 1995; Xia et al., 1997*). Pour d'autres, les plaques séniles ne représenteraient qu'un facteur parmi d'autres responsables de la pathologie (*Terry et al., 1987; Neve et al., 2000*). En effet, les plaques amyloïdes siègent également dans le cerveau sain de personnes âgées et cela en l'absence de toute forme d'amyloïdopathie et de signes cliniques (*Rowe et al., 2010*). Les plaques séniles pourraient même s'avérer neuroprotectrices car elles séquestrent les peptides A β solubles (*Montarolo et al., 2013*).

3.2. Tauopathie

3.2.1. Tau

La stabilisation des microtubules dépend d'une protéine, la protéine **Tau** (pour « *Tubulin Associated Unit* » en anglais), qui provient d'un unique gène localisé sur le bras long du chromosome 17. L'ARNm de Tau est transporté vers l'axone proximal (*Litman et al., 1994*). Dans le système nerveux central (SNC) humain adulte, il existe six isoformes de la protéine Tau (*Goedert et al., 1997*). Tau est une protéine hydrophobe constituée de 352 à 441 acides aminés et possédant un poids moléculaire variant de 55 à 62 kDa. Cette protéine contient un domaine N-terminal acide, un domaine médian basique riche en prolines (P), et les régions répétitives de son côté C-terminal permettent sa liaison aux microtubules et font d'elle une protéine appartenant à la famille des protéines associées aux microtubules (MAPs). La taille du domaine N-terminal des MAPs régule l'espacement entre les microtubules. Pour Tau, ce domaine est relativement petit et permettrait le rapprochement des microtubules, à

l’inverse de MAP2 (*Matus, 1994*). La MAP4, ubiquitaire, peut réguler les vésicules de transport le long des microtubules (*Bulinski et al., 1997*), un effet également rapporté à la protéine Tau (*Ebneth et al., 1999*). En plus des microtubules, une fraction de Tau s’associe également avec la membrane plasmique (*Brandt et al., 1995*). Les souris transgéniques qui n’expriment pas la protéine Tau ne présentent pas de déficits majeurs, possiblement car d’autres MAPs peuvent jouer les substituts de Tau (*Harada et al., 1994*).

L’accumulation de la protéine Tau dans le LCR a lieu en amont de la mort neuronale (*Vigo-Pelfrey et al., 1995*). Des niveaux accrus de Tau hyperphosphorylées dans le LCR corrélaient avec la réduction des scores des examens cognitifs (*Wallin et al., 2006*) et constituent de ce fait un biomarqueur pour le diagnostic précoce d’une MA chez les patients MCI (*Mattsson et al., 2009; Bousiges et al., 2016*).

3.2.2. Phosphorylation de la protéine Tau

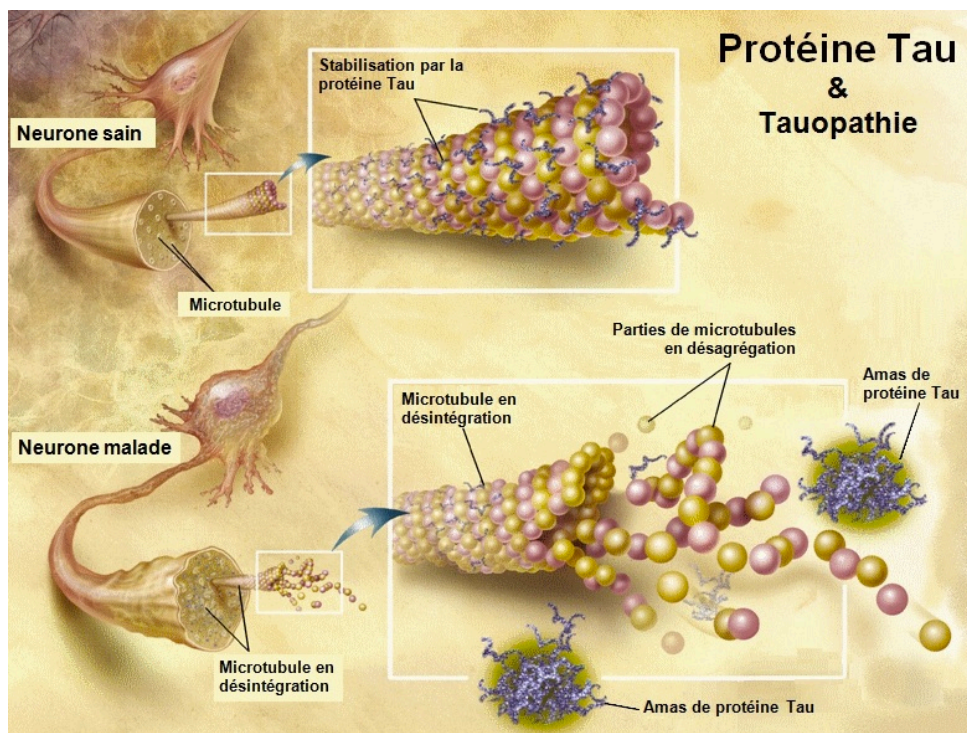
L’équilibre entre la phosphorylation et la déphosphorylation de la protéine Tau assure la dynamique du cytosquelette (*Maccioni et al., 2011*). Le degré de phosphorylation de Tau est régi par un équilibre finement régulé entre kinases et phosphatases.

Dans des conditions normales (*Figure 12*), le rôle principal de la protéine Tau est de stabiliser les microtubules par la régulation de l’assemblage des sous-unités de tubuline. De cette manière Tau assure: le maintien du transport axonal indispensable au trafic intracellulaire et à la survie du neurone, l’établissement de la polarité cellulaire (*Drewes et al., 1998*), la croissance neuritique (*Kosik and McConlogue, 1994*) et la croissance axonale dans la neurogenèse adulte (*Llorens-Martin et al., 2012*), notamment au sein de l’hippocampe (*Hong et al., 2010*). Ainsi, l’état de phosphorylation de la protéine Tau est propice au fonctionnement optimal du neurone.

Dans des conditions pathologiques (*Figure 12*), Tau se trouve anormalement hyperphosphorylée, par une augmentation de l'activité des kinases et/ou une réduction de l'activité des phosphatases qui normalement contrôlent finement l'état de phosphorylation de cette protéine. Ces hyperphosphorylations pathologiques aboutissent à des modifications conformationnelles de la protéine Tau, affectant sa liaison avec la tubuline et sa capacité de promouvoir l'assemblage des microtubules (*Maccioni et al., 1995; Maccioni and Cambiazo, 1995; Schweers et al., 1995*).

Figure 12: La protéine Tau dans un neurone sain et dans un neurone malade d'Alzheimer

(Image extraite du site internet <https://fr.wikipedia.org>)



La protéine Tau peut être phosphorylée par de nombreuses kinases, sur au moins 85 sites différents, dont au moins 40 sont phosphorylés dans le cadre de la MA et régulent ses propriétés de liaison aux microtubules (*Mandelkow et al., 1995a, 1995b; Trojanowski and Lee, 1995; Delacourte and Buée, 1997; Michel et al., 1998; Spillantini and Goedert, 1998*).

Les sites de phosphorylation de Tau peuvent être subdivisés en deux classes principales: ceux constitués des motifs sérine (S) – proline (P) et ceux constitués des motifs thréonine (T) – proline (P). Les principales kinases dirigées par les prolines sont: la GSK-3 β , cdk5 (une kinase activée par p35 et dont le produit de clivage est p25) (*Tsai et al., 1994; Alvarez et al., 1999; Patrick et al., 1999*) et la MAP kinase (*Mandelkow et al., 1995a, 1995b*). D'autres sites sont la cible des protéines kinases A (PKA), des kinases régulant l'affinité aux microtubules (MARK) ou encore de la protéine kinase dépendante de Ca²⁺/calmoduline (CaMKII). Tau se détache des microtubules lorsqu'elle est phosphorylée sur les sérines S262 ou S214, deux sites majoritairement phosphorylés dans la MA.

La restauration de l'activité basale de la GSK-3 β amoindrit l'hyperphosphorylation pathologique de la protéine Tau, la gliose réactionnelle et la mort neuronale, et rétablit les déficits de mémoire spatiale chez un modèle murin transgénique surexprimant cette kinase (*Engel et al., 2006a, 2006b*). De manière intéressante, en lien avec l'amyloïdopathie, la GSK-3 β favoriserait la production du peptide A β en diminuant l'activité de l' α -secrétase (*Cai et al., 2012*). L'hyperphosphorylation anormale de Tau par cdk5 potentialise la phosphorylation assurée par la GSK-3 β (*Sengupta et al., 1997*). En condition physiologique, cdk5 est impliquée dans la neurogenèse et la différenciation neuronale (*Pigino et al., 1997; Paglini et al., 1998*). En revanche, une activation anormale de cdk5 va de pair avec l'hyperphosphorylation pathologique de la protéine Tau et la neurodégénérescence des cellules hippocampiques (*Alvarez et al., 2001*).

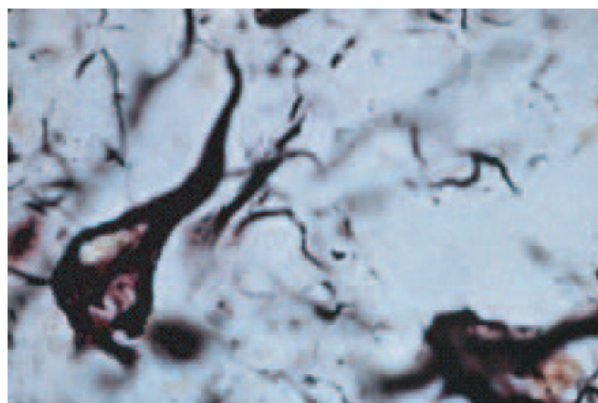
3.2.3. PHFs et DNFs

L'hyperphosphorylation pathologique de la protéine Tau la rend plus vulnérable aux modifications chimiques, ce qui engendre des remaniements conformationnels (*Schweers et*

al., 1995). Ces hyperphosphorylations anormales diminuent l'affinité de Tau pour la tubuline, déstabilisent les microtubules et favorisent son agrégation sous forme de fibrilles (*Kosik et al., 1986; Maccioni et al., 1995; Maccioni and Cambiazo, 1995; Mandelkow and Mandelkow, 1995, 1998; Maccioni et al., 2001*). Ces fibrilles sont des structures anormales constituées de **filaments appariés en hélice (PHFs** pour « *Paired Helical Filaments* » en anglais). Ces PHFs sont constitués de deux brins d'une largeur de 10 à 20 nm (*Crowther, 1991*). Chaque brin est formé de huit protofilaments d'un diamètre de trois à cinq nm et peuvent finalement s'enchevêtrer pour former des **DNFs**. Les DNFs (*Figure 13*) sont des lésions qui siègent à l'intérieur des neurones. Ces lésions intraneuronales ne sont pas spécifiques à la MA, car elles ont également été identifiées dans d'autres pathologies neurodégénératives telles que les démences fronto-temporales et la maladie de Parkinson (*Spillantini and Goedert, 1998*). Les PHFs insolubles seraient inertes et la diminution du transport axonal et du nombre de neurones indépendants des DNFs (*Gómez-Isla et al., 1997; Andorfer et al., 2003*). Alors que les PHFs séquestrent des intermédiaires toxiques de Tau, un processus qui s'avère neuroprotecteur, les protéines Tau solubles quant à elles sont cytotoxiques (*Khlistunova et al., 2006*) et impacteraient la cognition (*Santacruz et al., 2005; Oddo et al., 2006*).

Figure 13: Image d'une dégénérescence neurofibrillaire montrant l'accumulation de fibrilles (en noir) à l'intérieur des neurones

(D'après Thomas and Fenech, 2007)

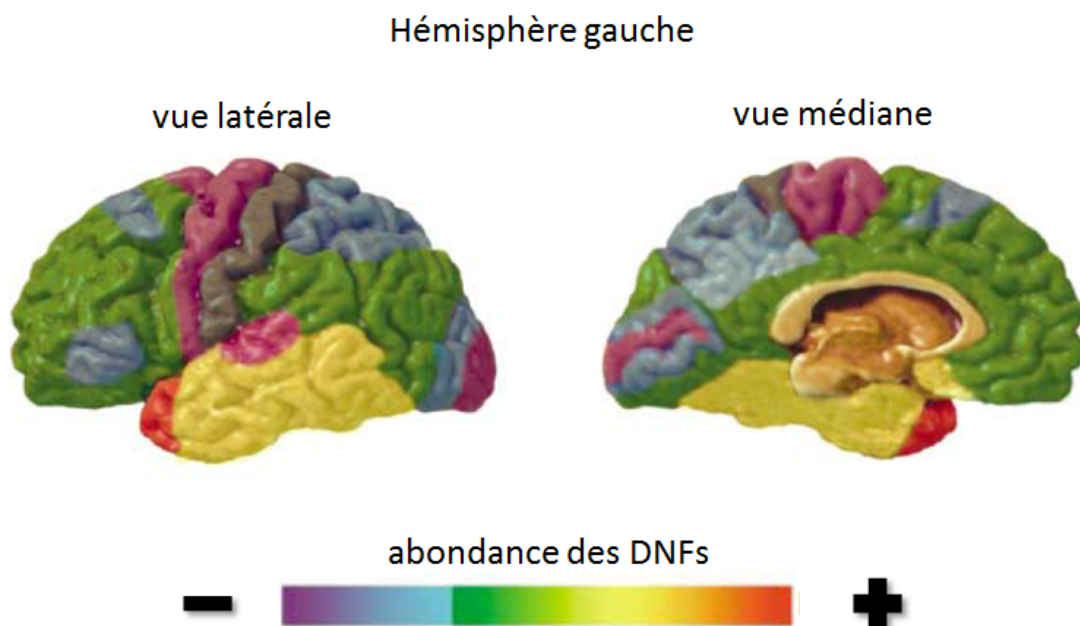


3.2.4. Localisation des DNFs

La tauopathie touche précocement le cortex entorhinal, l’hippocampe, ainsi que les pré- et para-subiculum (*Fukutani et al., 1995*). L’atteinte du cortex entorhinal par la tauopathie serait particulièrement critique pour induire des déficits de plasticité au niveau des voies perforantes entorhino-hippocampiques (*Polydoro et al., 2013*). Cette atteinte semble suffisante pour induire certains déficits cognitifs, la tauopathie touchant essentiellement les neurones entorhinaux et leurs projections au moment de la déclaration des symptômes (*Thal et al., 2000a, 2000b, 2000c*). En effet, cette atteinte entorhinale par la tauopathie entraînerait des pertes de plus de la moitié des neurones, réduisant sensiblement la densité des entrées synaptiques dans l’hippocampe, et contribuant ainsi à l’apparition des premiers déficits cognitifs (*Gómez-Isla et al., 1996*).

Figure 14: Représentation schématique de la distribution des dégénérescences neurofibrillaires dans le parenchyme cérébral de patients atteints de la maladie d’Alzheimer

(D’après Cummings and Cole, 2002)



Les DNFs sont principalement localisées dans les neurones pyramidaux de la formation hippocampique et dans les couches II et IV du cortex entorhinal (*Hyman et al., 1984; Kordower et al., 2001*). Si l'accumulation des DNFs au sein du cortex entorhinal semble être une conséquence naturelle du vieillissement, leur extension vers l'hippocampe corrèle avec la progression des troubles cognitifs dans la MA (*Braak et al., 2006a, 2006b*). Les DNFs cheminent ensuite de l'hippocampe aux couches III et IV du cortex associatif (*Cummings and Cole, 2002*) et dans des noyaux du cerveau antérieur de la base tels que les noyaux basal de Meynert, les noyaux du raphé et le *locus coeruleus* (*Figure 14*).

3.3. Amyloïdopathie *versus* tauopathie

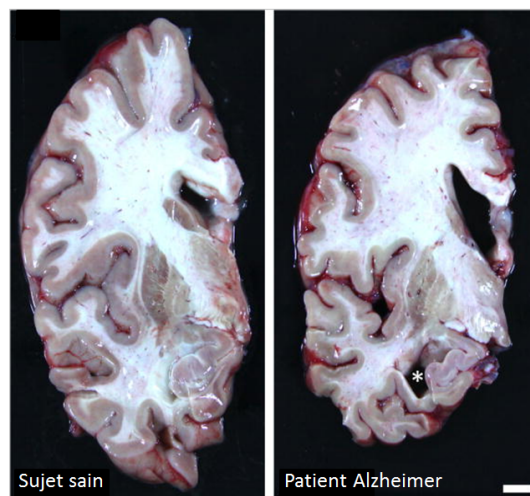
Dans la MA, **les protéines A β et Tau s'influenceraient mutuellement** bien qu'elles soient originaires de régions cérébrales distinctes (*Musiek and Holtzman, 2012*). Pour certains auteurs, l'accumulation du peptide A β précède et potentialise l'hyperphosphorylation anormale de la protéine Tau et son agrégation (*Lewis et al., 2001; Oddo et al., 2003a, 2003b*). L'accumulation d'A β conduit à la formation de DNFs, à des désordres synaptiques, à la neurotoxicité et à la perte de neurones dans les régions cérébrales les plus affectées dans la pathologie (*Klyubin et al., 2008; Shankar and Walsh, 2009*). Pour d'autres, la neurodégénérescence et les déficits cognitifs induits par l'A β requièrent la présence de Tau (*Rapoport et al., 2002; Roberson et al., 2007*). Pour ces derniers, la tauopathie serait alors nécessaire pour induire la toxicité de l'A β chez les patients atteints de la MA (*Desikan et al., 2012*).

3.4. Atrophie corticale et dilatation ventriculaire

L'amyloïdopathie et la tauopathie engendrent des pertes neuronales qui se traduisent par l'apparition d'une **atrophie corticale** et d'une **dilatation ventriculaire** (Figure 15).

Figure 15: L'atrophie corticale et la dilatation ventriculaire dans la maladie d'Alzheimer. Photographies des cerveaux d'un sujet sain (à gauche) et d'un patient atteint de la maladie d'Alzheimer (à droite). La barre d'échelle correspond à 1 cm

(Photographies extraites de *Spires-Jones and Hyman, 2014*)



L'atrophie corticale augmente avec la progression des stades cliniques de la MA. L'atrophie du cortex est apparente dès les stades précoces de la pathologie, alors que la dilatation ventriculaire augmente dans les stades plus tardifs (*Arai et al., 1983*). Chez les patients affectés par la MA, le volume cérébral total est diminué de 8 à 15% en comparaison à des sujets sains du même âge (*Sheng et al., 2012*). La réduction du volume du cortex entorhinal est considérée comme une mesure fiable et pertinente pour identifier les individus MCI à haut risque de développer la pathologie. En effet, l'atrophie du cortex entorhinal est associée à de légères pertes de mémoire chez les sujets MCI et précède la réduction du volume de l'hippocampe observée chez les patients affectés par la MA (*deToledo-Morrell et al., 2004*).

Les pertes neuronales dans la MA sont majoritairement liées à la toxicité du peptide A β et aux troubles du transport axonal résultant de l'hyperphosphorylation pathologique de la protéine Tau (*Ingelsson et al., 2004*). Le processus normal de vieillissement, à lui seul, provoque des pertes synaptiques (*Masliah et al., 2006*), mais les synapses sont également affectées dans la MA (*Selkoe, 2002*). Avec la progression de la pathologie, le nombre de synapses perdues est proportionnel à la perte de neurones (*Davies et al., 1987; DeKosky and Scheff, 1990; Terry et al., 1991*). Les synapses hippocampiques commencent à décliner chez les patients MCI chez lesquels les synapses restantes établissent des phénomènes compensatoires (*Scheff et al., 2007*). La perte de la densité synaptique avoisine les 55% dans l'hippocampe de patients affectés par une MA précoce (*Scheff et al., 2007*).

4. Etiologie et facteurs de risques de la maladie d'Alzheimer

D'après l'**hypothèse de la cascade amyloïde** formulée par Hardy et Higgins en 1982 (*Hardy and Higgins, 1992*), l'accumulation puis l'agrégation du peptide A β serait l'événement déclencheur des dérèglements dont souffrent les patients affectés par la MA à savoir: les plaques amyloïdes, les DNFs, les pertes neuronales et les déficits cognitifs. Cependant, l'**étiologie** de la MA demeure encore largement méconnue à ce jour. L'hypothèse amyloïde a subi de nombreuses « révisions » successives au fil du temps et reste difficile à étudier car la pathologie existe sous une multitude de formes dont deux principales: la **forme familiale** et la **forme sporadique**.

La **forme familiale** affecte 1% des patients atteints de la MA et est responsable des cas les plus précoces qui surviennent avant l'âge de 65 ans. Cette forme a un caractère héréditaire car elle émane de mutations génétiques autosomales dominantes présentes sur l'un des trois gènes principaux: celui de l'APP, de PS1 ou de PS2 (*Lambert and Amouyel, 2007*).

La **forme sporadique**, quant à elle, englobe 99% des malades atteints de la pathologie. L'origine de cette forme reste difficile à déterminer, car elle résulte de l'interaction d'une multitude de facteurs de risques à la fois génétiques (l'apolipoprotéine E (ApoE)) et environnementaux (l'âge, le sexe, le niveau d'éducation, la réserve cognitive,...).

4.1. Facteurs génétiques

Certaines FAD, parmi les plus agressives et précoces, découlent de mutations génétiques. Les loci des gènes impliqués ont été identifiés sur les chromosomes 21, 14 et 1, qui codent respectivement pour les protéines APP, PS1 et PS2 (*Tanzi et al., 1991; Mullan and Crawford, 1993; Schellenberg, 1995*) responsables des formes précoces de la MA (*Levy-Lahad et al.,*

1995; Rogaev et al., 1995; Sherrington et al., 1995) qui se déclarent avant l'âge moyen de 65 ans (Blennow et al., 2006). La part héréditaire représente 92 à 100% du risque de développer la pathologie (Wingo et al., 2012). Entre 30 et 60% des patients affectés par une FAD ont un membre de leur famille du premier degré qui est également concerné (van Duijn et al., 1994). Il existerait plus d'une centaine de mutations autosomales dominantes qui aboutiraient au déclenchement de la MA.

4.1.1. Mutations du gène codant pour l'APP

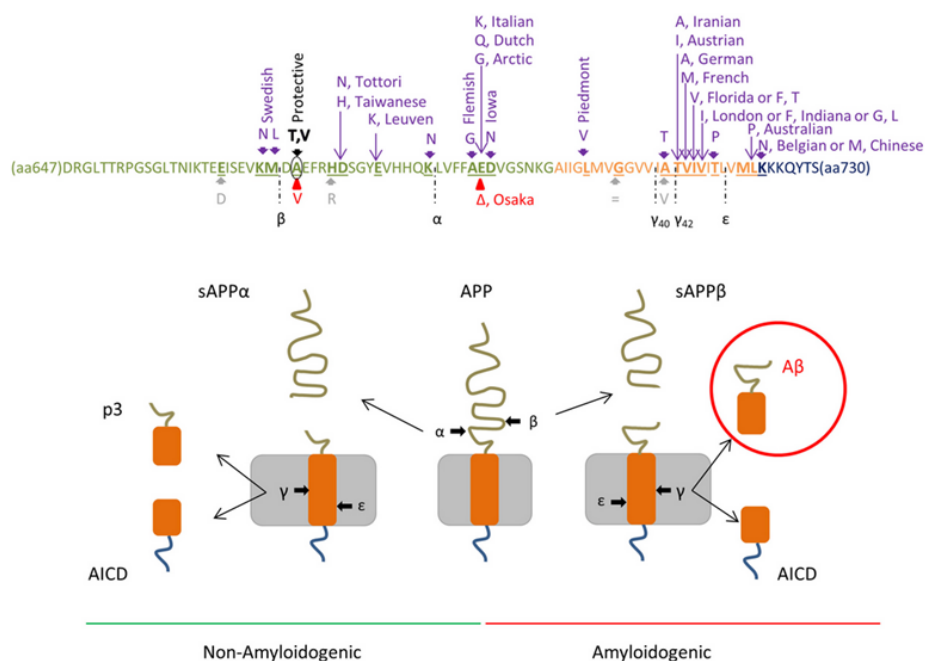
Le **gène codant pour l'APP** est situé sur le chromosome 21 (Tanzi et al., 1987). Les patients affectés par le syndrome de Down, et qui possèdent trois copies du gène de l'APP de par leur trisomie 21, développent des dépôts amyloïdes (Head et al., 2001). Les malades atteints de trisomie 21 et ceux atteints de la MA présentent une pathologie comparable qui s'exprime par la présence de plaques amyloïdes et de DNFs dans le cerveau (Wisniewski et al., 1985). La forte homologie entre le peptide A β présent dans les vaisseaux (Glennner and Wong, 1984) et celui des plaques séniles (Masters et al., 1985) des patients touchés par le syndrome de Down et la MA, constitue une preuve que ces deux pathologies partagent un mécanisme génétique commun en lien avec le chromosome 21 (Glennner and Wong, 1984). Par la suite, les études entreprises sur le génome entier de familles porteuses de la MA ont confirmé l'atteinte de ce chromosome (Goate et al., 1989; Hardy et al., 1989; George-Hyslop and Rossor, 2001).

Les mutations FAD qui affectent le gène de l'APP ou les sites de clivage par les secrétases α , β , et γ sont en faveur du clivage protéolytique amyloïdogénique de l'APP qui augmente la production du peptide A β (Selkoe, 1998), l'agrégation de ce dernier et finalement, la formation de plaques amyloïdes (Seubert et al., 1993). De plus, la plupart des mutations FAD

sur le gène de l'APP augmentent le ratio $A\beta_{1-42}/A\beta_{1-40}$ (Borchelt *et al.*, 1996). A ce jour, 52 mutations pathogènes de l'APP ont été recensées (<http://www.molgen.vib-ua.be/ADMutations>) (Cruts *et al.*, 2012). Parmi ces mutations, 25 duplications génomiques de tailles variables (Hooli *et al.*, 2012), une délétion récessive d'un acide aminé (p.E693X) (Tomiya *et al.*, 2008) et une mutation faux-sens récessive (p.A673V) avec un effet dominant négatif en faveur de l'amyloïdogénèse (Di Fede *et al.*, 2009; Giaccone *et al.*, 2010) ont été clairement identifiées (Figure 16). Les mutations faux-sens seraient quatre fois plus fréquentes que les duplications du gène de l'APP. Les mutations au sein de la séquence qui code pour l'A β dans le gène de l'APP peuvent être responsables de cas très précoces de la MA survenant dès l'âge de 30 ans (Prasher *et al.*, 1998). Les mutations faux-sens de l'APP déclenchent une FAD précoce qui survient entre 45 et 60 ans chez les patients (Ryan and Rossor, 2010; Pilotto *et al.*, 2013), alors que les duplications montrent plus de variabilité dans l'âge d'émergence de la pathologie (Hooli *et al.*, 2012).

Figure 16: Mutations responsables de certains cas familiaux de la maladie d'Alzheimer

(D'après Cacace *et al.*, 2016)



La séquence protéique de l'APP, des acides aminés (aa) 647 (aa647) à 730 (aa730) est représentée. La séquence en vert représente le domaine extracellulaire, celle en orange le domaine transmembranaire et celle en bleu foncé le domaine intracellulaire de l'APP. Les mutations pathologiques de l'APP parmi les plus connues sont reportées en violet. Si le site précis d'une mutation donnée est connu ce dernier est alors renseigné. Les duplications du génome ne sont pas représentées. Deux mutations récessives pathogènes sont indiquées en rouge et les mutations à caractère non pathogène en gris. Un cercle entoure le résidu p.A673 car le changement de l'acide aminé alanine (A) par une thréonine (T) et considéré comme protecteur contre la MA, tout comme le changement par une valine (V). Un signe égal (=) en gris indique une mutation silencieuse non pathogène au niveau du résidu p.G708. Le signe delta (X), quant à lui, indique une délétion. Les sites de clivage par les secrétases α , β , γ - et ϵ sont indiqués par des lignes noires en pointillés. Pour rappel, les processus de clivages protéolytiques de l'APP sont également schématisés, avec les voies non-amyloïdogénique à gauche (en vert) et amyloïdogénique à droite (en rouge).

De manière intéressante, en plus des mutations pathogènes, un variant protecteur rare (p.A673T) de l'APP aurait été identifié et serait plus particulièrement porté par la population islandaise (Jonsson *et al.*, 2012). Cependant, le haut degré d'hétérogénéité entre les individus met en avant le fait que d'autres gènes que celui de l'APP seraient impliqués dans les FAD (George-Hyslop and Rossor, 2001).

4.1.2. Mutations des gènes codant pour les présénilines 1 et 2

L'étude des mutations du gène codant pour l'APP a débouché sur la découverte de mutations du gène *PSEN1*, localisé sur le bras long du chromosome 14 (Mullan *et al.*, 1992; Schellenberg *et al.*, 1992; Van Broeckhoven *et al.*, 1992), et du gène *PSEN2*, situé sur le chromosome 1 (Levy-Lahad *et al.*, 1995; Rogaev *et al.*, 1995), qui codent respectivement pour les protéines transmembranaires **PS1** et **PS2**.

PS1 est hautement conservée au cours de l'évolution, principalement au niveau de ses domaines transmembranaires. Cette protéine est présente chez *Caenorhabditis sp.* sous le nom de sel-12 (Levitan and Greenwald, 1995) ainsi que chez *Drosophila sp.* sous le nom préséniline (Boulianne *et al.*, 1997).

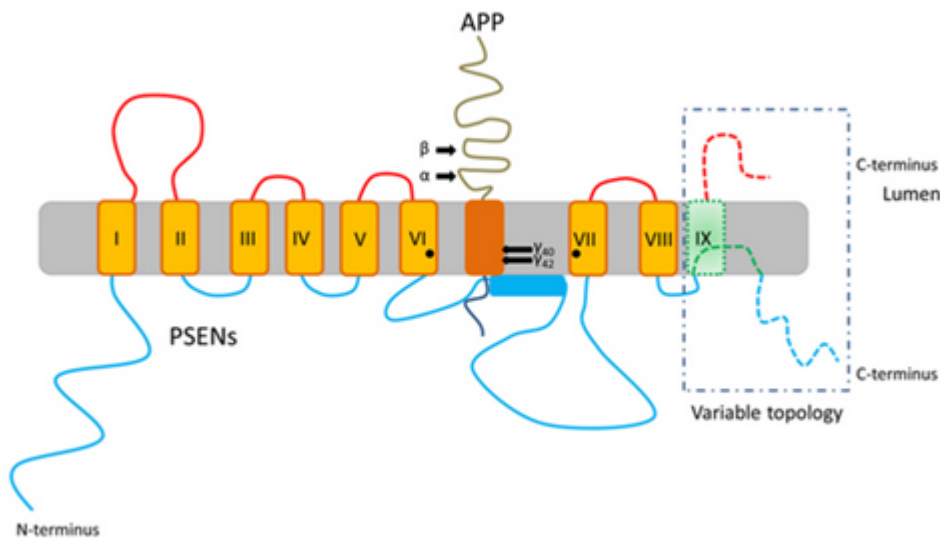
PS1 s'exprime dans tous les tissus, mais de manière préférentielle dans le SNC et le système nerveux périphérique (SNP) (Sherrington *et al.*, 1995). Au sein du neurone, cette

protéine est compartimentée dans le corps cellulaire et les dendrites (*Cook et al., 1996*). Elle est plus précisément localisée à l'intérieur des membranes du réticulum endoplasmique, de l'appareil de Golgi, des vésicules intracytoplasmiques, au niveau de l'enveloppe périmoléculaire (*Walter et al., 1997*) et à la surface cellulaire (*Ray et al., 1999*).

Structurellement parlant, PS1 est constituée de huit domaines transmembranaires identifiés de I à VIII. Ses domaines N- et C-terminaux et sa boucle (située entre les domaines transmembranaires VI et VII) sont intracytoplasmiques (*Figure 17*).

Figure 17: Représentation schématique de la structure des présénilines

(D'après Cacace et al., 2016)



Pour les PS, des conformations différentes existent et sont envisagées par le cadre en pointillés. Dans un premier cas, les PS peuvent être constituées de 8 domaines transmembranaires en orange notés de I à VIII en chiffres romains et se terminent par une extrémité C-terminale intracellulaire en bleu. Une autre possibilité de conformation est la présence d'un 9^{ème} domaine transmembranaire noté IX en chiffres romains avec une extrémité C-terminale extracellulaire en rouge. Les points noirs sur les domaines transmembranaires VI et VII indiquent une activité catalytique. L'APP est insérée entre ces domaines transmembranaires VI et VII. Les sites de clivage protéolytiques de l'APP par les secrétases α , β et γ sont également indiqués à l'aide de flèches.

La partie hydrophobe de cette boucle intracytoplasmique, située entre la thréonine (T) à la position 291 et l'alanine (A) à la position 299, est nécessaire au clivage endoprotéolytique de PS1 (*Podlisny et al., 1997; Steiner et al., 1999*). La portion hydrophile de la boucle, quant à elle, n'est pas essentielle à ce clivage (*Saura et al., 2000*).

PS1 est associée au complexe γ -secrétase qui intervient dans le clivage de l'APP. PS1 est la protéine la plus fréquemment mutée dans les FAD, car à ce jour, 215 mutations de cette protéine ont été recensées (<http://www.molgen.vib-ua.be/ADMutations>) (*Cruts et al., 2012*). Ces mutations sont de plusieurs sortes (faux-sens, délétions et insertions) et se transmettent de manière autosomale dominante à la descendance. Des études réalisées *in vitro* et *in vivo* démontrent que la combinaison des mutations des gènes de l'APP et de PS1 induirait une surproduction du peptide A β et favoriserait son accumulation (*Borchelt et al., 1996; Citron et al., 1997; Selkoe, 2011*). Pour les patients porteurs de mutations de PS1, l'âge d'émergence de la MA est estimé entre 30 et 50 ans (*Ryan and Rossor, 2010; Pilotto et al., 2013*). Pour les cas les plus précoces, la pathologie peut s'installer dès l'âge de 28 ans (*Portet et al., 2003; Golan et al., 2007*).

La séquence en acides aminés de **PS2** partage une homologie de 67% avec celle de PS1 et s'exprime principalement dans les muscles cardiaque et squelettique et le pancréas (*Rogaev et al., 1995*). A l'inverse de PS1, les mutations du gène codant pour PS2 sont peu nombreuses et estimées au nombre de 31 dont 15 seulement sont pathogènes (<http://www.molgen.vib-ua.be/ADMutations>) (*Cruts et al., 2012*). Les patients porteurs de mutations du gène de PS2 seraient plus rares et pour eux, l'âge d'émergence de la MA serait plus tardif car estimé entre 40 et 70 ans (*Ryan and Rossor, 2010; Pilotto et al., 2013*).

4.1.3. Apolipoprotéine E

Chez l'Homme, le gène qui code pour l'**ApoE** est localisé sur le bras long du chromosome 19 (*Mahley, 1988*). Ce gène existe sous trois allèles, ϵ_2 , ϵ_3 et ϵ_4 , desquels découlent respectivement trois isoformes différentes de cette protéine: l'ApoE2, l'ApoE3 et l'ApoE4. Ces trois allèles s'expriment en différentes proportions chez l'Homme: ϵ_2 de 5 à 10%, ϵ_3 de 65 à 70% et ϵ_4 de 15 à 20%. Une copie du gène est transmise à la descendance par chacun des parents ce qui donne naissance à six génotypes différents: trois phénotypes homozygotes (ϵ_2/ϵ_2 , ϵ_3/ϵ_3 et ϵ_4/ϵ_4) et trois phénotypes hétérozygotes (ϵ_2/ϵ_3 , ϵ_2/ϵ_4 et ϵ_3/ϵ_4). L'allèle ϵ_2 conférerait un rôle neuroprotecteur (*Corder et al., 1994; Vélez et al., 2016*) et l'allèle ϵ_3 ne serait pas considéré comme néfaste. L'allèle ϵ_4 , quant à lui, augmenterait le risque de développement d'une forme sporadique de la MA.

Le lien entre l'allèle ϵ_4 et la MA a été confirmé par des recherches sur différentes populations humaines (*Mayeux et al., 1993; Poirier et al., 1993; Ueki et al., 1993; Kuusisto et al., 1994*). Soixante-cinq à 80% des patients atteints de la pathologie sont porteurs d'au moins un allèle ϵ_4 . L'augmentation du risque de déclencher la MA après l'âge de 80 ans (*Corder et al., 1993*) est deux à trois fois supérieur chez des individus qui possèdent uniquement un allèle ϵ_4 et 14 fois supérieur chez des personnes homozygotes pour cet allèle (*Roses and Saunders, 1997; Bertram et al., 2007*). L'allèle ϵ_4 ne serait pas rare, car 25% des individus dans le monde en possèderaient au moins une version. Cependant, toutes les personnes porteuses de l'allèle ϵ_4 ne développeraient pas forcément la pathologie, ce pourquoi l'ApoE4 est considéré comme un facteur de risque et non une cause de la MA.

L'ApoE est une glycoprotéine de 34,2 kDa composée de 299 acides aminés. Son domaine N-terminal (acides aminés 1 à 191) contient le récepteur des lipoprotéines de faible densité (acides aminés 136 à 150) (*Wilson et al., 1991, 1994; Mahley and Rall, 2000*) et son

domaine C-terminal (acides aminés 225 à 299) contient la région de liaison aux lipides (acides aminés 240 à 260) (*Weisgraber et al., 1994; Mahley and Rall, 2000*). Chez l'Homme, la structure de base des trois isoformes de l'ApoE est modifiée sur deux acides aminés en positions 112 et 158. L'ApoE2 possède une cystéine (C) sur ces deux sites, l'ApoE4 une arginine (R) sur les deux sites et l'ApoE3 une cystéine (C) en position 112 et une arginine (R) en position 158 (*Mahley et al., 2009; Mahley and Huang, 2009*). La structure tertiaire du domaine N-terminal est constituée de quatre hélices arrangées de façon antiparallèle (*Weisgraber et al., 1994*). La structure tertiaire du domaine C-terminal, quant à elle, possède des hélices α amphipathiques qui se lient aux lipides.

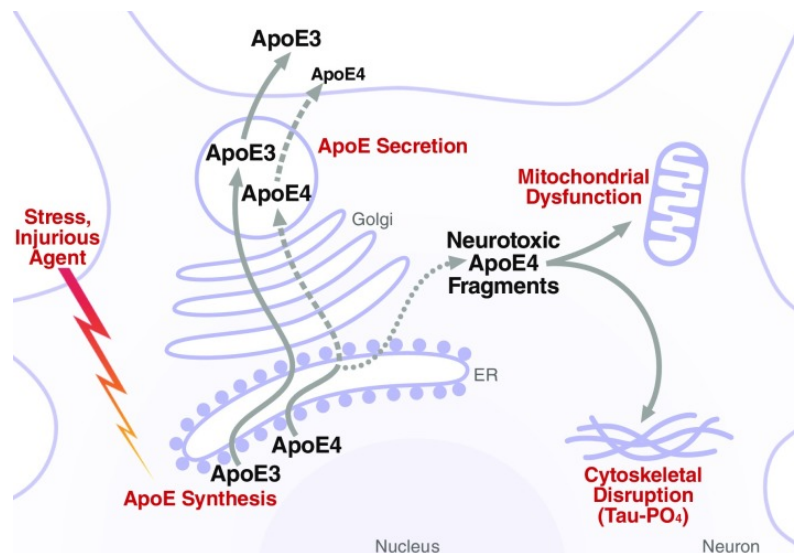
L'ApoE est produite en grande majorité par les hépatocytes du foie. Le deuxième organe producteur d'ApoE est le cerveau et les principales cellules qui le synthétisent sont les astrocytes (*Fagan et al., 1999*). Les oligodendrocytes, la microglie et les neurones, lorsque ceux-ci sont endommagés, et dans de faibles proportions en comparaison aux astrocytes, peuvent également produire de l'ApoE (*Boyles et al., 1985; Uchihara et al., 1995; Xu et al., 1999, 2006; Grehan et al., 2001; Naidu et al., 2002*).

Le rôle principal de l'ApoE est d'assurer le transport des lipides dans le sang et la régulation de l'homéostasie du cholestérol (mobilisation, redistribution et élimination). Son association avec les lipides génère des particules lipoprotéines de taille et de densité variables dans le plasma sanguin. Ces lipoprotéines sont de forme sphérique et contiennent un cœur lipidique composé de cholestérol (*Pitas et al., 1987*). Son lien étroit avec les lipides font de l'ApoE un risque majeur pour les maladies cardiovasculaires. L'ApoE est également impliquée dans un grand nombre de processus biologiques affectés dans la MA comme: la stabilisation des microtubules, le guidage axonal et la réparation des axones, la migration cellulaire, le maintien de la structure et de la survie des neurones, la régénération des neurones lésés et la plasticité synaptique (*Herz and Beffert, 2000*) (*Figure 18*).

L'ApoE4 constitue un facteur de risque majeur pour les formes sporadiques de la MA et d'autres pathologies neurodégénératives (Mahley et al., 2009; Mahley and Huang, 2009; Huang and Mucke, 2012; Mahley and Huang, 2012a, 2012b). A cause de sa structure particulière, l'ApoE4 affecte la pathologie amyloïde, car elle fixe plus facilement le peptide A β favorisant son agrégation (Wisniewski et al., 1994). De plus, l'ApoE4 est déficiente dans l'élimination de l'A β (LaDu et al., 1994; Castellano et al., 2011) contrairement à l'ApoE3 qui capture et dégrade ce peptide par endocytose dans le cerveau (Bu, 2009; Kim et al., 2009; Holtzman et al., 2012). Pour certains auteurs, l'ApoE4 n'interagirait pas directement avec l'A β , mais entrerait plutôt en compétition avec des mécanismes de dégradation de ce peptide (Verghese et al., 2013).

Figure 18: Dommages neuronaux induits par l'expression de l'apolipoprotéine E4

(D'après Mahley, 2016a)

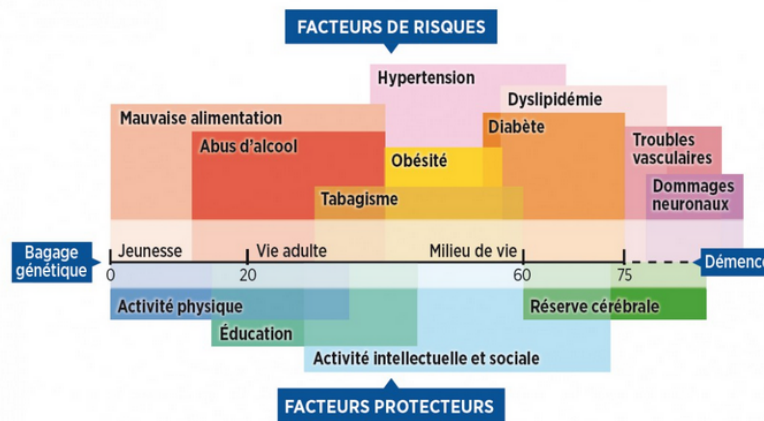


Lorsque les neurones subissent un stress ou sont endommagés, ceux-ci synthétisent de l'ApoE. La fonction principale de l'ApoE est de redistribuer les lipides nécessaires aux remodelages et aux réparations du neurone. Dans ce modèle, l'ApoE4 subit des clivages protéolytiques, générant plusieurs fragments neurotoxiques (12-29kDa). Ces fragments s'échappent de la voie sécrétrice, constituée du réticulum endoplasmique et de l'appareil de Golgi, pour entrer dans le cytosol et provoquer des dysfonctionnements mitochondriaux et l'hyperphosphorylation pathologique de la protéine Tau. Au final, ces phénomènes résultent inexorablement en la mort du neurone.

4.2. Facteurs de risques environnementaux

Dans la plupart des cas, la MA n’est pas uniquement le fruit de mutations génétiques, mais a une origine sporadique résultant de **l’interaction entre facteurs génétiques et environnementaux qui s’influenceraient mutuellement**. On définit par facteur de risque tout élément qui participe à l’augmentation du risque d’être atteint d’une pathologie. Dans la MA, un large panel de facteurs de risques sont recensés (*Figure 19*).

Figure 19: Facteurs de risques et facteurs protecteurs dans la maladie d’Alzheimer
(D’après Kivipelto et al., 2013)

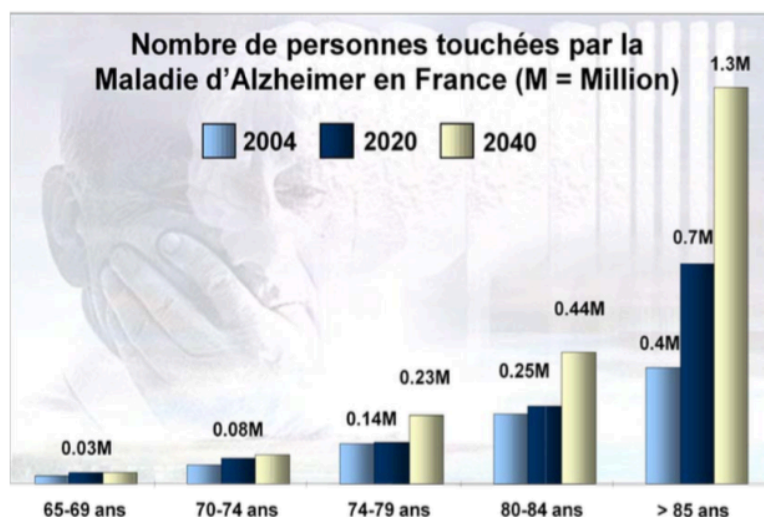


4.2.1. Age

Le principal facteur de risque de la MA serait l’**âge** de l’individu. En effet, le nombre de patients affectés par la pathologie augmente sensiblement avec l’âge (*Berg et al., 1998; Launer et al., 1999; Kukull et al., 2002; Ferri et al., 2005; Castellani et al., 2010*) (*Figure 20*). L’accroissement de l’espérance de vie moyenne de la population entraînerait une augmentation générale du nombre de malades atteints de la MA. Excepté dans les cas de FAD, il serait plus rare de développer la pathologie avant l’âge moyen de 65 ans. Ce n’est qu’après l’âge de 65 ans que le risque d’induire une MA s’accroît progressivement et

sensiblement avec l'âge et doublerait tous les cinq ans entre 60 et 90 ans (4% entre 75 et 80 ans, 20% entre 80 et 90 ans et près de 40% au-delà de 90 ans). De plus, il est intéressant de soulever le fait que si des parents ont un âge avancé à la naissance de leur enfant, cela augmente le risque de déclencher la pathologie, probablement à cause d'anomalies chromosomiques qui sont plus fréquentes avec l'âge (*Corkin et al., 1983; Urakami et al., 1989; Bertram et al., 1998*).

Figure 20: Estimation du nombre de personnes en France atteintes de la maladie d'Alzheimer (Selon l'étude PAQUID de 2003 et une estimation de l'INSEE de 2003 pour les années 2020 et 2040)



4.2.2. Genre et impact des hormones féminines

Il régnerait une **inégalité femme-homme** dans la MA, car les femmes ont plus de risques d'être affectées que les hommes (*Lautenschlager et al., 1996; Rountree et al., 2012*). L'étude française PAQUID a mis en évidence que dans une population d'individus âgés de 75 ans, 13,2% des hommes souffrent de la pathologie, alors que ce pourcentage s'élève à 20,5% pour les femmes. Même si la sévérité de la MA semble être similaire chez les femmes et les

hommes, les femmes affectées par la pathologie présenteraient de plus fortes difficultés dans la réalisation de tâches de mémoire (*Henderson et al., 1994*).

Le principal facteur de risque de la MA étant l'âge, cette dichotomie du genre pourrait d'une part s'expliquer par le fait que les femmes présenteraient une espérance de vie plus longue que les hommes. Cependant, cette observation est à moduler selon l'âge car l'incidence de la pathologie ne serait plus élevée chez les femmes qu'après l'âge de 80 ans (*Letenneur et al., 1999*). D'autre part, il est important de mentionner le fait que dans certaines contrées les femmes ont un accès plus restreint à l'éducation ou à l'exercice d'un métier, ce qui n'est pas propice à la constitution d'une réserve cognitive, un facteur environnemental protecteur.

Cette dichotomie du genre face à la MA pourrait également s'expliquer d'un point de vue **hormonal**. En effet, chez la femme âgée, la ménopause est accompagnée d'une baisse du niveau d'œstrogènes. La restauration des taux d'œstrogènes par des thérapies hormonales entraînerait une diminution du risque de déclencher la pathologie (*Paganini-Hill and Henderson, 1996; Henderson, 1997; Kawas et al., 1997*). En revanche, chez les hommes âgés, la diminution des niveaux de testostérone se ferait de manière progressive et les neurones auraient la capacité de convertir la testostérone en œstradiol, ce qui limiterait la probabilité d'émergence de troubles cognitifs. Cependant, de nombreuses données de la littérature se contredisent concernant les thérapies hormonales substitutives aux œstrogènes, la plupart d'entre elles n'améliorant pas le déclin cognitif des femmes ménopausées affectées par la MA .

Les œstrogènes, de par leurs multiples modes d'action, influenceraient les altérations phénotypiques de la MA. A titre d'exemple, ces hormones activent les neurones matures et participent aux processus de morphogenèse synaptique et fonctionnelle (*Matsumoto, 1991*).

L'hippocampe, une structure cérébrale sévèrement affectée dans la MA, possède des récepteurs nucléaires aux oestrogènes (*Shughrue, 1998*) qui exercent une action modulatrice sur la neurotransmission cholinergique (*Kritzer and Kohama, 1999*). Par l'intermédiaire de ces récepteurs, l'œstradiol module le traitement de l'APP de manière à empêcher les dépôts amyloïdes (*Jaffe et al., 1994*). Ainsi, les effets des oestrogènes sur l'APP semblent avoir des propriétés neuroprotectrices. Ces effets sont induits par la protéine kinase C (PKC), une enzyme régulée par les oestrogènes et qui module l'activité de l' α -secrétase (*Maizels et al., 1992*). Les oestrogènes préviennent également la neurodégénérescence consécutive à l'apoptose dans les cellules hippocampiques et le système de neurotransmission cholinergique via la régulation de l'inhibiteur apoptotique Bcl-XL (*Pike, 1999*). De plus, les oestrogènes possèdent des propriétés antioxydantes, car ces hormones diminuent la genèse de radicaux libres au niveau des mitochondries afin de prévenir l'agrégation des peptides A β et d'autres agents oxydatifs (*Behl et al., 1997*). Enfin, chez la femme, les oestrogènes stimulent l'action de l'adénylate cyclase suivie par la transcription de gènes médiés par l'adénosine monophosphate cyclique (AMPc) dans les cellules de l'utérus et de la poitrine (*Aronica et al., 1994*). Les oestrogènes agissent également avec la guanylate cyclase, l'oxyde nitrique (NO) et la tyrosine kinase (*Chen et al., 1998*), des hormones qui modulent les kinases stimulées par les lipides dans le *corpus luteum*, à l'intérieur de l'ovaire.

4.2.3. Niveau d'éducation et stimulation cognitive

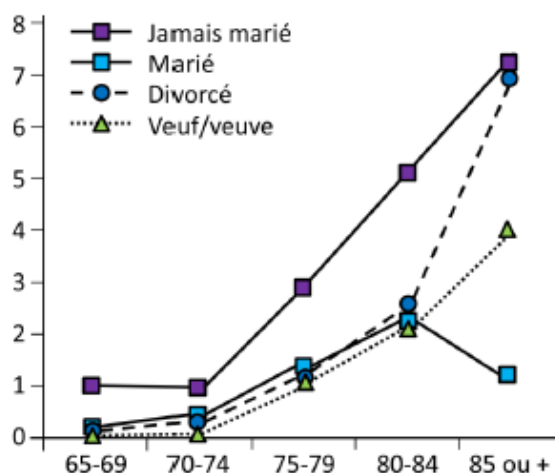
Les individus dotés d'un faible **niveau d'éducation** seraient plus sujets au développement d'une MA que les personnes ayant obtenu de hauts diplômes (*Katzman, 1993; Butler et al., 1996*). Cependant, ce lien entre le niveau d'éducation et le risque de développer la pathologie est difficile à établir dans la mesure où il dépend aussi du statut socio-économique (*Karp et al., 2004*). Les activités intellectuelles et sociales sont des facteurs

protecteurs cognitivement stimulants qui permettent la mise en place d'une réserve cérébrale compensant le déclin cognitif. L'atteinte des fonctions cognitives progresse souvent suite à la cessation d'une activité professionnelle après l'âge de 60 ans (*Fratiglioni et al., 2004*). De ce fait, préserver une bonne hygiène de vie et continuer la pratique d'activités cognitivement stimulantes à la retraite seraient propices au maintien des fonctions cognitives.

4.2.4. Interactions sociales

L'**isolement social** vient également s'ajouter à la liste des facteurs de risques de la MA. Selon l'étude PAQUID, des individus n'ayant jamais vécu en couple auraient une activité sociale et des stimulations cognitives quotidiennes plus faibles qui les rendraient plus vulnérables face à la pathologie (*étude PAQUID 2003*) (*Figure 21*).

Figure 21: Corrélation entre l'âge du développement de la maladie d'Alzheimer en fonction du statut marital (D'après l'étude PAQUID 1988-1996)



Un réseau social entretenu réduirait ainsi le risque de dommages cognitifs (*Bennett et al., 2006*) et serait associé à de meilleures fonctions cognitives chez la personne âgée (*Krueger et al., 2009*). En outre, une récente étude a montré que les interactions sociales qualifiées de

« négatives » (comportement irritable, pessimisme, refus) seraient associées à l'augmentation du risque de déclin cognitif (*Wilson et al., 2015*).

4.2.5. Traumatismes crâniens

La répétition de **traumatismes crâniens** qui entraînent une perte de conscience ou une hospitalisation au cours de la vie d'un individu serait associée à l'augmentation du risque de développer la MA et accélérerait le développement de troubles cognitifs (*Thom et al., 2011; Gilbert et al., 2014*). Ainsi, certains sportifs de haut niveau, qui s'adonnent avec passion aux sports de combat au corps à corps et encaissent de forts coups sur la tête, subissent de multiples traumatismes crâniens au cours de leur carrière sportive qui favoriseraient la mise en place des symptômes de la pathologie (*Jordan, 1997*). Les traumatismes crâniens entraîneraient une augmentation des radicaux libres et du stress oxydatif facilitant les pertes neuronale et synaptique observées chez les patients affectés par la MA. Ils initieraient et potentialiseraient également la cascade amyloïde. En effet, chez l'Homme et chez les modèles murins transgéniques de la MA (*Tajiri et al., 2013*), le traumatisme crânien accélérerait le développement et la propagation des dépôts d'A β dans l'hippocampe.

4.2.6. Risques cardiovasculaires

L'**hypercholestérolémie** constituerait un autre facteur de risque de la MA (*Xue-Shan et al., 2016*). En effet, des niveaux élevés de cholestérol seraient dosés chez des patients affectés par la pathologie. Concernant les rôles néfastes de l'ApoE4 dans la MA, il ne fait aucun doute que les risques cardiovasculaires soient associés à la pathologie (*Mahley, 2016a, 2016b*). De manière intéressante, les traitements qui ont pour but d'amoindrir l'hypertension artérielle diminueraient l'incidence de la pathologie amyloïde (*Forette et al., 1998*).

5. Stratégies thérapeutiques

« *La vie est une longue thérapie où nous soignons notre vie passée continuellement.* »
(Daniel Desbiens)

L'hypothèse amyloïde (*Hardy and Higgins, 1992*), qui met en avant le rôle initial du peptide A β dans le déclenchement d'une cascade d'événements pathogéniques dans la MA, a bâti un axe très prisé de recherche thérapeutique. Cependant l'inefficacité des thérapies actuelles qui prennent pour cible l'A β sème le doute sur le rôle unique de ce peptide dans la pathologie. Le peptide A β pourrait agir en parallèle avec d'autres facteurs pour induire la MA, facteurs qui doivent eux-aussi être pris en compte dans le but d'élaborer de nouvelles stratégies thérapeutiques qu'on espère efficaces. A l'heure actuelle, il n'existe toujours aucun traitement curatif pour la pathologie. Dans certains cas, il est observé un léger ralentissement dans l'évolution de la MA, avec une diminution de certains troubles cognitifs, lorsque la thérapie est engagée dans les premiers stades de la pathologie, mais ces effets ne sont que temporaires. Les tentatives préventives et thérapeutiques actuelles reposent à la fois sur des **stratégies médicamenteuses et non-médicamenteuses**.

5.1. Stratégies médicamenteuses

5.1.1. Systèmes de neurotransmission

Des corrélations ont pu être établies entre des foyers lésionnels particuliers et certaines altérations rencontrées dans la MA (*Francis et al., 1999*). Différents neurotransmetteurs ou neuromodulateurs qu'expriment ces régions cérébrales atteintes pourraient donc être impliqués, directement ou indirectement, dans l'expression des symptômes cognitifs ou non cognitifs de la pathologie (*Francis et al., 1993; Palmer, 1996; Palmer and Francis, 1996;*

Storga et al., 1996). Leur modulation pharmacologique est envisagée comme stratégie thérapeutique pour la MA. Les médicaments actuellement disponibles sur le marché sont des traitements symptomatiques qui **empêchent la dégradation d'un neurotransmetteur** (par exemple l'**acétylcholine**) ou qui **bloquent l'effet d'un neurotransmetteur** (par exemple le **glutamate**).

Système de neurotransmission cholinergique

D'après l'**hypothèse cholinergique** de Bartus et collaborateurs datant de 1982 (*Bartus et al., 1982*): (1) des dysfonctionnements spécifiques des marqueurs cholinergiques devraient être trouvés dans le cerveau de patients souffrant de pertes de mémoire liées à l'âge, (2) l'interruption artificielle de la neurotransmission cholinergique chez des sujets jeunes devrait induire des déficits cognitifs qui miment la perte cognitive trouvée naturellement chez les sujets âgés, et (3) une augmentation appropriée de l'activité cholinergique centrale chez des sujets âgés devrait réduire de manière significative les altérations cognitives liées à l'âge. En lien avec cette hypothèse cholinergique, des niveaux synaptiques réduits d'acétylcholine sont mesurés dans le cerveau de patients affectés par la MA (*Francis et al., 1999*). De plus, cette altération de la neurotransmission cholinergique est en lien avec les déficits d'apprentissage et de mémoire des malades (*Zhou et al., 2016*).

Afin de limiter les dommages de la neurotransmission cholinergique, des inhibiteurs de l'acétylcholine estérase (AChE), une enzyme responsable de la dégradation de l'acétylcholine, sont utilisés (*Anand and Singh, 2013*). Le premier anticholinestérasique ayant été développé en clinique est la tacrine en 1994. Cependant, de par son efficacité modeste (20 à 40% des patients), sa posologie répétitive (quatre prises quotidiennes) et la toxicité hépatique (50% des patients) qu'il engendre, en plus d'autres effets secondaires importants

(nausées, diarrhées et crampes abdominales), ce médicament a été retiré du marché. Les inhibiteurs d'AChE utilisés actuellement sont: le donepezil (Aricept®), la galanthamine (Reminyl®) et la rivastigmine (Exelon®) (*Chabrier, 2009; Birks and Grimley Evans, 2015*). Cependant, ces anticholinestérasiques ralentissent modérément la progression de la MA et leur efficacité est très variable d'un individu à l'autre. De plus, ces inhibiteurs d'AChE ne sont pas recommandés pour le traitement des patients dans les stades les plus avancés de la pathologie, mais sont plutôt prescrits dans les stades précoces, voire modérés, de la MA. Même si ces anticholinestérasiques n'induisent pas de toxicité hépatique, ils sont tout de même responsables de nombreux effets indésirables, car une stimulation cholinergique non souhaitée agit sur des organes vitaux tels que le cœur (hypotension, syncope, bradycardie) et l'intestin (nausées, diarrhées, vomissements, perte de poids). En lien avec l'amyloïdopathie, les inhibiteurs d'AChE interagiraient également avec les peptides A β pour favoriser leur agrégation sous forme de fibrilles amyloïdes (*De Ferrari et al., 2001; Bartolini et al., 2003; Rees and Brimijoin, 2003*).

Système de neurotransmission glutamatergique

En plus de l'altération du système de neurotransmission cholinergique, la MA serait également caractérisée par l'atteinte du **système de neurotransmission glutamatergique**. L'hypothèse d'une implication d'autres systèmes de neurotransmission que le système cholinergique est sous-tendue par le fait que les lésions dégénératives ne se limitent pas uniquement aux circuits neuronaux cholinergiques (*Geula et al., 1994*). Au cours de la pathologie, le déficit de neurotransmission cholinergique a un effet délétère sur la neurotransmission glutamatergique, ce qui pourrait contribuer à l'émergence de symptômes cognitifs (*Parsons et al., 1998*).

Le glutamate est le principal neurotransmetteur exciteur du SNC. Il jouerait un rôle crucial dans la cognition par le biais de l'activation de récepteurs du glutamate comme le récepteur N-méthyl-D-aspartate (NMDA). Le récepteur NMDA est un canal cationique qui permettrait notamment l'entrée de calcium dans le neurone, régulant ainsi la plasticité synaptique, la cognition et la mémoire. De ce fait, l'altération de la neurotransmission glutamatergique médiée par le récepteur NMDA pourrait perturber la neuroplasticité et induire des déficits cognitifs.

Le glutamate est présent en excès dans le cerveau de patients affectés par la MA (*Danysz, 2002*). Il serait ainsi responsable de phénomènes d'excitotoxicité conduisant à la neurodégénérescence (*Walton and Dodd, 2007*) par l'entrée excessive de calcium dans la cellule *via* le récepteur NMDA. L'interaction directe entre les récepteurs NMDA et l'APP souligne l'importance du système de neurotransmission glutamatergique dans la pathologie amyloïde (*Innocent et al., 2012*).

L'implication du glutamate dans les phénomènes d'apprentissage et de mémorisation pourrait expliquer que son dysfonctionnement soit responsable, au moins en partie, des désordres cognitifs recensés dans la MA, justifiant l'utilisation thérapeutique d'agents modulant la neurotransmission glutamatergique (*Parsons et al., 1998*). L'action du glutamate en excès peut être bloquée par des antagonistes des récepteurs NMDA comme la mémantine (Ebixa®) (*Farlow et al., 2008*). La mémantine se fixe sur les récepteurs NMDA pour bloquer l'entrée de calcium dans le neurone. Ce traitement modulerait ainsi le récepteur NMDA de manière à prévenir la neurodégénérescence induite par la neurotoxicité glutamatergique. La mémantine a un effet symptomatique aux stades modérés et sévères de la pathologie (*Cummings, 2007*). Cependant, ce traitement est responsable de nombreux effets indésirables (céphalées, confusions, fatigue, hallucinations et vertiges) qui contraignent son utilisation.

5.1.2. Ciblage des différentes étapes de la cascade amyloïde

A partir de l'hypothèse amyloïde (*Hardy and Higgins, 1992*), plusieurs pistes thérapeutiques actuelles pour le traitement de la MA ont pour but de **cibler le peptide A β** . Ainsi, diverses approches thérapeutiques sont envisagées afin d'intervenir à différents niveaux de la cascade amyloïde comme, l'inhibition des secrétases, la modulation du clivage de l'APP, la modulation de la production du peptide A β et de son agrégation ou encore la vaccination anti-A β (*Golde, 2003; Barage and Sonawane, 2015*).

Inhibition des secrétases β et γ

L'**inhibition des secrétases β et γ** empêcherait la biosynthèse du peptide A β et pourrait de ce fait stopper la cascade d'événements pathogènes responsables de la MA.

Plusieurs **inhibiteurs du complexe γ -secrétase et des PS** sont décrits (*Golde and Younkin, 2001*). De manière intéressante, le traitement d'un modèle murin transgénique de la MA surexprimant l'A β (la souris Tg2576) avec le Semagacestat, un inhibiteur de la γ -secrétase développé par Eli Lilly et Elan, améliore les déficits mnésiques de ces souris (*Mitani et al., 2012*). En outre, ces inhibiteurs réduisent les niveaux d'A β de manière dose-dépendante dans le plasma et le LCR à la fois chez les modèles animaux et chez l'Homme (*Dovey et al., 2001; Siemers et al., 2006*). Cependant, les doses les mieux tolérées pour le traitement chronique des patients ont des effets minimes sur les niveaux d'A β dans le LCR et ne peuvent maintenir continuellement de faibles niveaux de ce peptide. En effet, l'inhibition éphémère de la γ -secrétase par le Semagacestat (*Bateman et al., 2009*) ne permet pas de diminuer de manière significative les niveaux des peptides A β dans le LCR (*Doody et al., 2013a, 2013b*). Les inhibiteurs de γ -secrétase peuvent même augmenter les niveaux d'A β dépendamment de

leur dose, et d'autant plus pour l'A β_{1-42} que pour l'A β_{1-40} . C'est ainsi que le Semagacestat augmente le ratio A β_{1-42} /A β_{1-40} dans le LCR à de faibles doses (*Doody et al., 2013a, 2013b*).

Le résultat le plus alarmant des essais cliniques sur les inhibiteurs de γ -secrétase est l'augmentation du déclin cognitif qu'ils induisent, qui est à l'opposé des bénéfices attendus par la thérapie (*Svedružić et al., 2013; De Strooper, 2014; De Strooper and Chávez Gutiérrez, 2015*). L'usage de ces inhibiteurs semble également compromis par le fait que le clivage par la γ -secrétase soit fondamental pour la genèse d'autres protéines essentielles comme Notch (*De Strooper, 2014; De Strooper and Chávez Gutiérrez, 2015*). De plus, les inhibiteurs de γ -secrétase entraînent un risque d'accumulation d'autres fragments dérivés de l'APP tels que le β -CTF, précurseur de l'A β (*Mitani et al., 2012*), ayant lui aussi des effets neurotoxiques (*Suh, 1997*).

Les **modulateurs du complexe γ -secrétase** seraient plus envisageables que les inhibiteurs dans la mesure où la modulation permettrait de diminuer sélectivement les niveaux d'A β_{1-42} sans augmenter ceux d'autres fragments C-terminaux de l'APP, tout en contournant l'inhibition de protéines essentielles (*Toyn, 2015*). Cependant, les modulateurs de la γ -secrétase ne sont encore que dans leurs premiers essais cliniques chez les sujets sains (*Yu et al., 2014*).

L'**inhibition de la β -secrétase** est également envisagée dans le but d'agir plus précocement dans la cascade amyloïde dans l'espoir d'inhiber le clivage amyloïdogénique de l'APP et la formation du peptide A β qui en découle. Le LY2811376, développé par Eli Lilly, est le premier inhibiteur de β -secrétase ayant été développé pour être administré par voie orale. Cet inhibiteur diminue les niveaux corticaux d'A β , mais également de β -CTF et de sAPP β , de manière dose-dépendante, et permet une restauration des fonctions cognitives chez un modèle murin transgénique de la MA, la souris PDAPP (*May et al., 2011*). Cette

diminution d'A β est également robuste et durable dans le plasma et le LCR de chiens de race beagle suite au traitement par le LY2811376 (*May et al., 2011*). Chez l'Homme, le LY2811376 a été testé cliniquement, mais ce traitement, bien qu'il diminue les niveaux corticaux d'A β_{1-40} et d'A β_{1-42} , n'est plus envisagé à causes des effets indésirables qu'il induit (dégénérescence de l'épithélium rétinien) (*May et al., 2011*).

Stimulation de l' α -secrétase

La **stimulation de l' α -secrétase** permettrait d'orienter le clivage de l'APP en faveur de la voie non-amyloïdogénique afin d'abolir la production du peptide A β (*Selkoe, 2001b*). Des études entreprises sur des cultures cellulaires et *in vivo* ont prouvé que l'inhibition de la production de cholestérol réduit celle d'A β , en défavorisant le clivage de l'APP par les secrétases β et γ au profit du clivage par l' α -secrétase (*Simons et al., 1998; Fassbender et al., 2001; Kojro et al., 2001*). De ce fait, des médicaments utilisés pour abaisser la cholestérolémie, comme les statines, pourraient être envisagés. En effet, la prévalence de la MA semblerait être amoindrie chez des sujets sous traitement par les statines (*Jick et al., 2000*). Cependant, dans l'état actuel des choses les études cliniques avec les statines sont décevantes.

Inhibition de l'agrégation du peptide A β et de son agrégation

Une autre stratégie thérapeutique aurait pour but de **bloquer l'agrégation du peptide A β et la formation des oligomères et fibrilles amyloïdes**. La région hydrophobe centrale 17-21 de l'A β est impliquée dans l'oligomérisation de ce peptide et dans la formation de

feuillet- β (*Hilbich et al., 1992; Wood et al., 1995; Hughes et al., 1998 p.199*). Cette observation aurait conduit à l'élaboration de molécules susceptibles de s'associer à ce domaine hydrophobe de façon à empêcher l'agrégation entre peptides A β . De petits peptides ont ainsi été construits sur la base de la séquence 17-21 de l'A β et renfermant des prolines (P) qui défavorisent la formation de feuillet- β (*Chou and Fasman, 1978; Chalifour et al., 2003*). Ces peptides sont capables d'inhiber l'agrégation de l'A β et la formation de fibrilles amyloïdes, ainsi que de dissocier les fibrilles *in vivo* chez le Rat suite à l'injection d'un inhibiteur d'A β_{1-42} (*Soto et al., 1998; Sigurdsson et al., 2000*). Ces découvertes ont été confirmées par l'administration de cet inhibiteur dans un modèle murin de la MA (*Permanne et al., 2002*). Différents types de petites molécules et protéines inhibitrices de l'agrégation des peptides A β et de la formation des fibrilles et de leur dissociation ont été décrites telles que l'ApoE3 (*Evans et al., 1995*).

Vaccination contre le peptide A β

L'**immunisation active** par l'A β_{1-42} et l'**immunisation passive** par des anticorps monoclonaux dirigés contre de multiples épitopes du peptide A β constitueraient d'autres voies thérapeutiques de la MA (*Blennow et al., 2006*). Deux anticorps anti-A β , le Bapineuzumab (Johnson & Johnson en partenariat avec Pfizer) et le Solanezumab (Eli Lilly), ont été parmi les plus avancés dans les essais cliniques (jusqu'en phase III) (*Doody et al., 2014; Salloway et al., 2014*). Le Bapineuzumab est un anticorps monoclonal humanisé qui cible l'A β sous forme agrégée dans le cerveau, et plus spécifiquement la région N-terminale de ce peptide. Le Solanezumab est également un anticorps monoclonal humanisé, mais il cible l'A β par reconnaissance d'épitopes distincts dans sa région centrale (*Mikulca et al., 2014*). Pour chacun de ces anticorps anti-A β , deux essais cliniques en phase III, d'une durée de 18

mois, ont été effectués. Ces essais ont cependant échoué, car ces anticorps ne permettaient pas d'amoinrir les déficits cognitifs et mnésiques des patients affectés d'une MA légère à modérée (*Holmes et al., 2008*). De plus, ils débouchaient sur d'importantes méningo-encéphalites (*Check, 2002*) et des œdèmes vasogéniques cérébraux (*Gilman et al., 2005*).

5.1.3. Stratégies anti-inflammatoires

Des études épidémiologiques suggèrent que l'utilisation sur le long terme d'**anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS)** protégerait du risque de déclin cognitif chez la personne âgée (*Bertozzi et al., 1996; Rozzini et al., 1996; Jonker et al., 2003; Hayden et al., 2007; Szekely et al., 2007*). Les AINS auraient la capacité d'inhiber l'activité des cyclo-oxygénases (COX), ainsi que la production du peptide $A\beta_{1-42}$ et son agrégation, par la modulation de l'activité du complexe γ -secrétase. Cependant, même si plusieurs études mettent en avant le fait que les AINS pourraient jouer un rôle protecteur contre la MA, certains essais cliniques chez l'Homme n'ont cependant montré aucun bénéfice sur la cognition (*May et al., 1992; Saag et al., 1995; Arvanitakis et al., 2008*). En effet, les patients traités avec différents AINS comme le Celecoxib, l'Ibuprofen ou encore le Naprozen (inhibiteur non-sélectif de COX), et suivis sur plusieurs années, n'améliorent pas leurs performances cognitives en comparaison à celles des sujets traités avec un placebo (*ADAPT-FS Research Group, 2015; Miguel-Álvarez et al., 2015*). Une fois les dépôts amyloïdes présents, les AINS deviendraient inefficaces, voire néfastes, car ils inhiberaient la microglie activée qui participe à l'élimination de l' $A\beta_{1-42}$. De plus, l'utilisation d'AINS est freinée par la toxicité gastro-intestinale qu'ils induisent résultant de l'inhibition des COX. De ce fait, de nouveaux analogues des AINS sont actuellement en voie de développement pour potentialiser l'activité inhibitrice sélective de l' $A\beta_{1-42}$ sans inhiber les COX (*Imbimbo, 2004, 2009; Imbimbo and Peretto, 2009*).

5.2. Stratégies naturelles préventives

*« Mens sana in corpore sano. »
(dixième satire de Juvénal)*

Les **thérapies non-médicamenteuses** font partie intégrante de la prise en charge des patients affectés par la MA. Ces thérapies tiennent à préserver le plus longtemps possible les capacités cognitives restantes des malades. Elles sont basées sur une approche psycho-sociale propre à chacun avec la mise en place d'ateliers à médiations artistique (chant, danse, musique, peinture), corporelle (médecine douce, relaxation, sport) et cognitive (jeux de mémoire) et surtout d'un soutien psychologique de la part de l'entourage du patient. Certains risques propices au développement de la pathologie peuvent être contrecarrés en amont en adoptant une bonne hygiène de vie par une **alimentation saine**, la pratique d'une **activité sportive régulière** et des **activités sociales et de loisir stimulantes**, dans le but de constituer une **réserve cognitive**.

5.2.1. Régime alimentaire

*« Les épices recèlent toutes de la magie, même celles qu'on verse d'une main distraite tous les jours dans sa marmite ».
(Chitra Banerjee Divakaruni)*

Utilisées depuis de nombreuses années dans la médecine asiatiques, les **substances naturelles issues des plantes** gagnent grand intérêt de par leur abondance et leurs effets indésirables minimes. Certaines herbes et épices comme le thé vert, le curcuma et le poivre noir, auraient une activité anti-amyloïdogénique et seraient des agents protecteurs contre l'agrégation du peptide A β et le déclin cognitif (Hügel, 2015). Une consommation modérée de vin rouge permettrait également de réduire les désordres neurologiques liés à l'âge. Le resvératrol serait l'un des ingrédients responsables de l'action préventive du vin rouge en

favorisant l'élimination du peptide $A\beta_{1-42}$ et la protection des neurones contre les effets toxiques liés à l'amyloïdopathie. De plus, ce composé posséderait des propriétés anti-inflammatoires et anti-oxydantes (*Bastianetto et al., 2015*). Enfin, une cuisine méditerranéenne riche en huile d'olive et en omegas-3, et supplémentée en vitamines, permettrait également de limiter le déclin cognitif (*Remington et al., 2015; Shea and Remington, 2015*).

5.2.2. Activité physique

La **pratique régulière d'une activité physique** serait positivement corrélée aux fonctions cognitives et réduirait de 30 à 50% le déclin cognitif lié à l'âge (*Laurin et al., 2001; Yaffe et al., 2001; Barnes et al., 2003; Abbott et al., 2004; Heyn et al., 2004; Norton et al., 2014*). Ainsi, l'exercice physique préviendrait et compenserait les pertes mnésiques en augmentant la plasticité cérébrale et la réserve cognitive (*Geda et al., 2012; Wirth et al., 2014; Ngandu et al., 2015; Prakash et al., 2015*), même lorsqu'il est pratiqué après la cinquantaine (*Tolppanen et al., 2015*). Toutefois, plus tôt une activité physique est régulièrement pratiquée, avant l'émergence de la MA ou lors de ses premiers stades, meilleure sera la compensation des déficits cognitifs.

5.3. Limites actuelles au développement des thérapies

A l'heure actuelle, il n'existe malheureusement aucun traitement curatif permettant de guérir les patients affectés par la MA. La plupart des stratégies thérapeutiques prennent pour cible le peptide $A\beta$ dans l'espoir d'en abaisser les niveaux et ainsi restaurer les altérations cognitives. Ces traitements incluent notamment l'utilisation d'inhibiteurs des secrétases β et γ et l'immunisation contre l' $A\beta$. Cependant, ces thérapies s'avèrent moins efficaces que ce qui

avait été espéré car elles n'améliorent pas les fonctions cognitives. Celles-ci sont même souvent détériorées et associées à de nombreux effets indésirables. L'échec des essais cliniques actuels semblerait remettre en question l'hypothèse amyloïde et l'implication centrale du peptide A β dans la physiopathologie de la MA (*Mikulca et al., 2014*).

Diverses hypothèses pourraient expliquer les **résultats décevants obtenus par les thérapies actuelles anti-A β** . Tout d'abord, d'autres fragments dérivés du clivage amyloïdogénique de l'APP, comme le β -CTF, pourraient eux aussi contribuer à l'émergence d'une amyloïdopathie. Une seconde hypothèse viendrait du fait que ces traitements seraient administrés trop tardivement dans le processus de développement de la pathologie, lorsque celle-ci serait déjà trop avancée et caractérisée par des dommages neuronaux étendus et irréversibles. A cet effet, il est important de souligner que les seuls médicaments actuellement disponibles sur le marché seraient modérément efficaces et cela, uniquement dans les stades légers et modérés de la MA. De ce fait, beaucoup d'efforts sont déployés dans le but de développer de nouveaux biomarqueurs qui se détacheraient de l'hypothèse amyloïde et permettraient le diagnostic précoce de la pathologie, avant sa conversion au stade MCI, puis au stade MA, et qui pourraient également la distinguer d'autres maladies impactant la cognition (*Selkoe, 2012*).

6. Mémoire

« Le vieillissement est essentiellement une opération de mémoire. Or c'est la mémoire qui fait toute la profondeur de l'Homme ».
(Charles Péguy)

6.1. Différents systèmes de mémoire

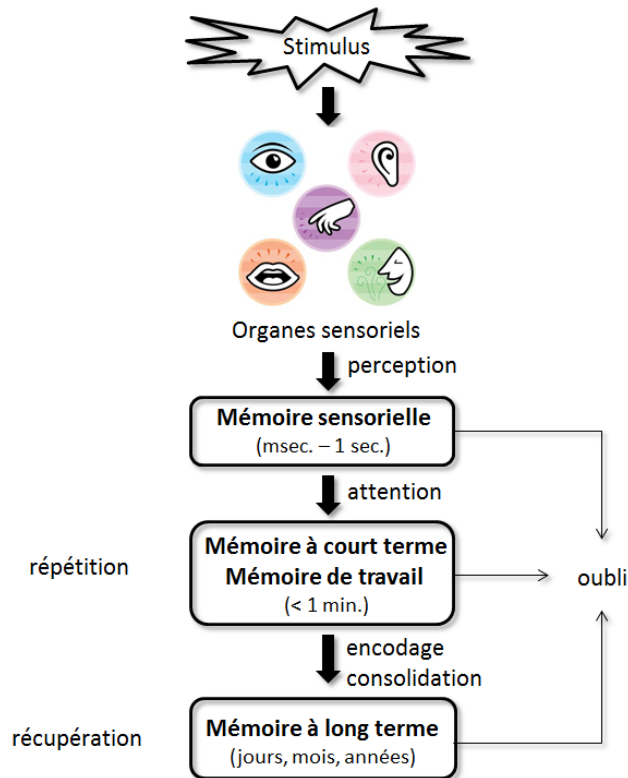
La **mémoire** désigne la faculté de l'esprit d'enregistrer, de conserver et de rappeler les expériences passées. Un premier critère, celui de la durée du souvenir, permet de distinguer trois systèmes mnésiques: la mémoire sensorielle, la mémoire à court terme et la mémoire à long terme. D'après le modèle modal (*Atkinson and Shiffrin, 1971*) (*Figure 22*), ces différents systèmes mnésiques sont interconnectés.

La **mémoire sensorielle** conserve très brièvement, de l'ordre de quelques centaines de millisecondes à une seconde, l'information d'un stimulus perçu par nos cinq sens: la vue, le goût, l'odorat, l'ouïe et le toucher. Lorsque l'attention est portée sur cette information de nature sensorielle, celle-ci peut être transférée de la mémoire sensorielle à la mémoire à court terme.

La **mémoire à court terme** enregistre des informations dans un temps inférieur à une minute. C'est par exemple un numéro de téléphone entendu qui se dissipera très rapidement si on ne fait pas un travail constant de répétition pour le retenir. Sa capacité de stockage est limitée à environs six à sept items. C'est la raison pour laquelle il est difficile de retenir les derniers chiffres d'un numéro de téléphone. Le fait de répéter ce numéro de téléphone permet de maintenir son souvenir pendant un certain temps dans la mémoire à court terme.

Figure 22: Mémoires sensorielle, à court terme et à long terme
d'après le modèle d'Atkinson & Shiffrin de 1971 (Atkinson and Shiffrin, 1971)

(Image issue du site internet <http://www.lecerveau.mcgill.ca>)



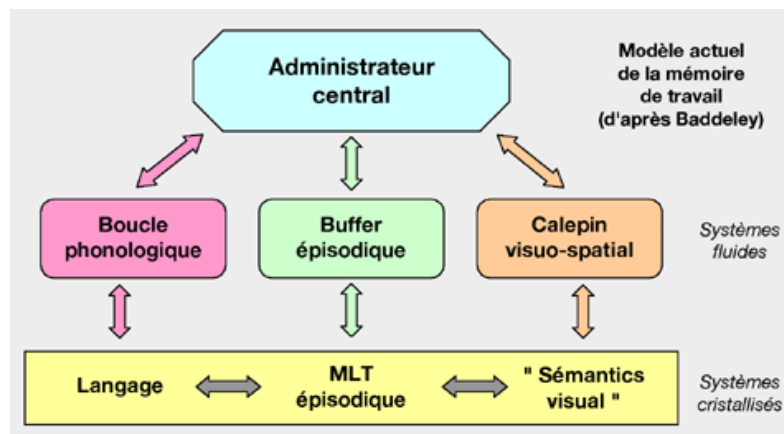
Selon ce modèle, la mémoire est subdivisée en trois systèmes principaux: la mémoire sensorielle, porte d'entrée des stimuli perçus par nos 5 sens, la mémoire à court terme, lieu de stockage bref des informations, et la mémoire à long terme, dans laquelle les informations sont stockées plus durablement.

La mémoire impliquée dans le processus de maintien volontaire de l'information dans la mémoire à court terme est la **mémoire de travail**, grâce à un travail mental de répétition (Baddeley, 2000, 2001). D'après le modèle de Baddeley & Hitch datant de 1974, la mémoire de travail, un cas particulier de la mémoire à court terme, est supervisée par un **administrateur central** (localisé dans le cortex préfrontal) qui se charge de contrôler et gérer l'action de deux autres systèmes, qualifiés de systèmes fluides: la **boucle phonologique** (située dans les cortex auditif et l'aire de Broca) qui assure le traitement des informations linguistiques verbales et auditives, et le **calepin visuo-spatial** (situé dans les cortex visuel et pariétal) qui permet le traitement des informations visuelles et spatiales.

En 2000, Baddeley (*Baddeley, 2000*) rajoute un troisième système, le « **buffer épisodique** » (*Figure 23*) (situé dans l'hippocampe), lui aussi contrôlé par l'administrateur central, qui permet à des informations de plusieurs types contenues en mémoire de travail d'accéder à la mémoire à long terme épisodique afin d'être consolidées, tout en les laissant accessibles à la mémoire de travail qui peut les manipuler même après une longue période de temps.

Figure 23: Modèle actuel de la mémoire de travail (Baddeley, 2000)

(Image issue du site internet <http://psychologie-cognitive.blogspot.fr/>)



La **mémoire à long terme** permet de stocker des informations pendant une longue période de temps, des jours, des mois, des années, voire toute une vie. Cette mémoire est régie par trois processus: l'**acquisition** ou l'**encodage** d'une information, la **consolidation** permettant le stockage de cette information et le **rappel** ou la **récupération** de l'information stockée en mémoire. Le processus d'encodage vise à donner un sens à la chose à se remémorer et fait référence aux contextes environnemental et émotionnel. Le stockage dépend du processus de consolidation qui rend les souvenirs moins vulnérables à l'oubli. La mémoire à long terme est loin d'être infallible car elle déforme parfois les faits et sa fiabilité tend à décroître avec l'âge, et d'autant plus dans la MA.

6.2. Mémoire à long terme et ses sous-systèmes de mémoire

Chez l'Homme, la **mémoire à long terme** peut être subdivisée en deux sous-systèmes de mémoire dépendamment de la capacité ou non à verbaliser un souvenir:

- La **mémoire déclarative**, également appelée **mémoire explicite**, est celle que l'on peut décrire verbalement en nommant explicitement les choses. C'est la mémoire qui renferme toutes les choses dont on a **conscience de se souvenir**.
- La **mémoire non-déclarative**, également appelée **implicite**, s'exprime autrement que par les mots. C'est la mémoire qui renferme toutes les choses dont on **n'a pas conscience de se souvenir**.

6.2.1. Mémoire non-déclarative

Dans la **mémoire non-déclarative** figure la mémoire procédurale qui permet l'acquisition de compétences et d'habiletés. La mémoire non-déclarative est inconsciente, car constituée d'automatismes sensorimoteurs bien intégrés, comme nouer ses lacets ou rouler à bicyclette. L'acquisition d'un souvenir dans la mémoire implicite se fait à notre insu et peut être mise en évidence de manière indirecte, par des phénomènes comme l'« effet d'amorçage », qui augmente la précision et la vitesse d'une prise de décision qui survient suite à l'exposition préalable d'une information partielle. Cette mémoire dépend de structures cérébrales telles que l'amygdale, le cervelet, le cortex préfrontal et les noyaux gris centraux (*Squire and McKee, 1993*).

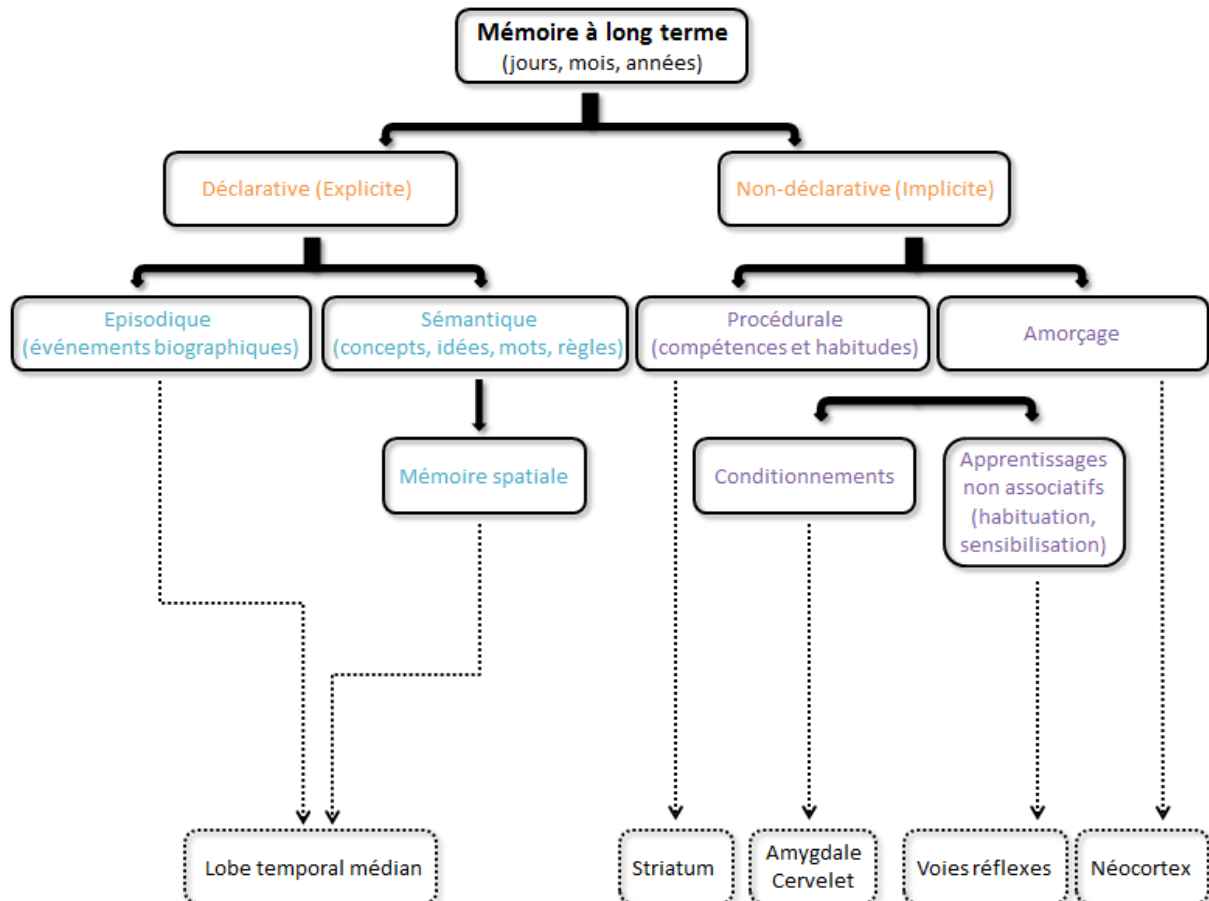
6.2.2. Mémoire déclarative

La **mémoire déclarative** assure l'acquisition, la consolidation et la récupération des informations verbalisables dont l'individu a conscience de se souvenir (*McKee and Squire,*

1993). Il existe deux sous-systèmes de mémoire déclarative (Tulving and Markowitsch, 1998): la **mémoire sémantique** et la **mémoire épisodique** (Figure 24).

Figure 24: Différents types de mémoire à long terme

(D'après Squire, 2004)



La **mémoire sémantique** est celle dans laquelle l'individu stocke sa connaissance générale du monde. Elle nous permet de nous souvenir du nom des capitales et des grandes dates historiques. C'est la mémoire du sens des mots, des idées, des concepts et des règles. Elle est indépendante du contexte émotionnel et spatio-temporel de son acquisition. La mémoire sémantique dépend des lobes cérébraux frontal et temporal (Squire, 1982a, 1982b).

La **mémoire épisodique** permet à un individu de se souvenir d'événements qu'il a personnellement vécus dans leur dimension spatio-temporelle (*Tulving and Kroll, 1995*). Cette mémoire est également appelée mémoire autobiographique, car le sujet se voit en tant qu'acteur des événements mémorisés (*Conway, 2001*). Il est classiquement considéré que les souvenirs stockés dans la mémoire épisodique comprennent trois composantes: le « quoi » (« *what* » en anglais), le « quand » (information temporelle ; « *when* » en anglais) et le « où » (information spatiale ; « *where* » en anglais). Ainsi, pour un événement donné, une personne est capable de renseigner de quel événement particulier il s'agit et quand et où celui-ci a eu lieu. La mémoire épisodique dépend du lobe temporal médian qui inclut des structures cérébrales comme l'hippocampe et le cortex entorhinal.

6.3. Mémoire et maladie d'Alzheimer

Le diagnostic de la MA met en avant une **altération progressive de l'ensemble des systèmes de mémoire** (*Budson and Price, 2005a, 2005b*). Les premières formes de mémoire affectées dans la pathologie dépendent de structures cérébrales distinctes situées au sein du lobe temporal médian, structures qui seront évoquées plus en détails dans la partie « Formation hippocampique » de cette introduction.

Dans un premier temps, dès les premiers stades de la MA, la mémoire épisodique est particulièrement affectée (*Perry and Hodges, 2000*) et participe notamment à la désorientation spatio-temporelle des patients (*Giannakopoulos et al., 2000*). Chez les malades, l'atteinte de la mémoire épisodique commence à se manifester par des comportements comme l'égarement de clés, l'oubli de rendez-vous ou encore l'accumulation de factures impayées. Les patients et leur entourage perçoivent souvent ces événements comme des étourderies occasionnelles et inoffensives dues à la distraction, à la fatigue ou au stress. Cette mémoire épisodique peut être

essentielle au souvenir d'événements primordiaux comme le fait de se souvenir si oui ou non on a éteint le gaz, fermé la porte d'entrée à clé ou pris nos médicaments. En outre, le malade se perd dans l'organisation spatiale et temporelle d'événements ayant eu lieu dans une journée (*Henderson et al., 1989; Pai and Jacobs, 2004*).

Même si la mémoire épisodique décline dans la MA, les événements les plus anciens demeurent relativement préservés en comparaison à ceux ayant eu lieu peu de temps avant ou après l'émergence de la pathologie (*Sagar et al., 1988*). Cependant, les souvenirs vifs très anciens pourraient quelquefois être confondus avec des épisodes récents. A titre d'exemple, les patients pourraient attester avoir récemment vu et interagi avec un ami décédé depuis plusieurs années.

Bien que l'altération de la mémoire épisodique soit présente dès les stades débutants de la MA, la nature des processus déficitaires n'est pas encore bien clarifiée. Les patients affectés par la pathologie présenteraient des déficits dans les différents processus qui régissent la mémoire à long terme à savoir: l'acquisition, la consolidation et la récupération des souvenirs. Selon certains auteurs, l'altération de la mémoire épisodique proviendrait plus d'une atteinte des capacités d'acquisition que de celles de consolidation ou de récupération de l'information (*Grober and Kawas, 1997; Laurent et al., 1998; Grober et al., 1999*). En revanche, l'incapacité des malades à rappeler les mêmes items au cours d'essais successifs incite d'autres auteurs à suggérer que les déficits mnésiques ne se situeraient pas uniquement au niveau de l'acquisition, mais également dans le processus de récupération de l'information stockée en mémoire (*Lipinska and Bäckman, 1997; Tounsi et al., 1999*). Enfin, il est important de mentionner le fait que le processus d'oubli des souvenirs serait également particulièrement accéléré dans les premiers stades de la MA.

La mémoire épisodique est sous-tendue par des structures cérébrales de la formation hippocampique (*Scoville and Milner, 1957; Squire et al., 2004*). La désorientation spatio-temporelle qui s'installe dès les stades précoces de la MA résulterait d'un manque de dialogue entre le cortex entorhinal (*Di Paola et al., 2007*) et l'hippocampe (*Adachi et al., 2003; Ohm, 2007*), deux structures cérébrales siégeant au sein de la formation hippocampique et particulièrement affectées dans la pathologie amyloïde.

La mémoire de reconnaissance d'objets et de leur localisation dans l'environnement est également affectée dans les débuts de la MA et ce, possiblement avant la mémoire de navigation spatiale (*Didic et al., 2011*). En effet, les patients MCI présentent déjà des altérations de localisation d'objets en lien avec une atteinte d'activation des réseaux cérébraux des voies visuelles dorsales et ventrales ainsi que de l'hippocampe (*Hampstead et al., 2011*).

Une autre forme de mémoire que certains auteurs pensent affectée assez tôt dans la MA est la mémoire de travail. Celle-ci se détériorerait ensuite progressivement avec l'évolution de la pathologie. La conservation d'une information en mémoire de travail est vulnérable face aux interférences qui divisent ou interrompent l'attention des patients (*Belleville et al., 2007*). Les malades éprouvent des difficultés dans certaines situations de la vie quotidienne impliquant la réalisation simultanée de plusieurs tâches, comme se rappeler d'un numéro de téléphone et le composer (*Camicioli et al., 1997*). L'altération de la mémoire de travail est classiquement considérée comme issue de l'atteinte des lobes frontaux (*Kalpourzos et al., 2005; Yetkin et al., 2006*).

Plus tardivement dans la progression de la MA, la mémoire sémantique viendrait également à se dégrader. Cette mémoire peut être évaluée par le biais d'épreuves de dénomination d'images ou d'objets et de fluidité verbale (*Grosse et al., 1991; Corbett et al.,*

2015). Les patients peuvent éprouver des difficultés particulières pour la nomination d'objets et l'utilité qui leur est attribuée (*Tippett et al., 2007*).

Dans les derniers stades de la MA, la mémoire procédurale, initialement épargnée, est finalement amoindrie chez les patients, mais demeure relativement préservée par rapport aux autres formes de mémoire (*Poe and Seifert, 1997; Libon et al., 1998*).

Dans mon travail de thèse, tous les systèmes de mémoire n'ont pas été appréhendés chez le modèle murin de la MA utilisé, la souris TgCRND8. Mes recherches se sont principalement orientées sur la **mémoire spatiale** et la **mémoire de reconnaissance**, affectées précocement dans la pathologie et plus faciles à appréhender chez l'animal.

6.4. Mémoire spatiale

La **mémoire spatiale** acquiert, consolide et restitue des informations spatiales en rapport avec l'environnement qui entoure l'individu (*Kessels et al., 2011*). Cette mémoire est nécessaire à l'orientation et à la navigation dans l'espace ainsi qu'au maintien du souvenir d'endroits préalablement explorés. Elle est conservée au cours de l'évolution, car les processus de traitement de l'information spatiale et les capacités de navigation sont comparables au sein de différentes espèces. Elle est vitale dans la mesure où elle détermine la capacité à retrouver son nid/sa maison, des ressources alimentaires et des congénères, tout en évitant les prédateurs.

6.4.1. Systèmes de navigation spatiale

O'Keefe et Nadel divisent la mémoire spatiale en deux systèmes de navigation dans l'espace:

- Un système de **cartes** (système local) appelé « carte cognitive », défini par Tolman en 1948 (*Tolman, 1948*), qui code pour une représentation spatiale globale de

l'environnement dans laquelle différents éléments sont positionnés et interconnectés. Cette carte cognitive forge une représentation de l'espace allocentrique (extra-personnel) en faisant appel aux caractéristiques spatiales reliant des repères.

- Un système de **routes** (système de taxon), qui code les réponses motrices en terme d'orientation dans l'espace et prend comme repère des informations égocentrées (intra-personnelles) de l'environnement à partir du corps de l'observateur (sensations proprioceptives et informations kinesthésiques).

Les processus d'orientation et de navigation spatiales combinent l'utilisation de représentations allocentriques et égocentriques, la stratégie privilégiée étant déterminée par la disponibilité des indices et la nature de l'environnement (*Burgess et al., 2006*). En général, la stratégie allocentrique, plus flexible, est privilégiée dans les environnements nouveaux et la stratégie égocentrique dans les environnements familiers (*Hartley et al., 2003*). L'utilisation de l'une ou l'autre de ces deux stratégies varie également d'un individu à l'autre et avec l'âge (*Iaria et al., 2003*).

L'hippocampe est la structure cérébrale majoritairement impliquée dans le système de cartes et offre une grande flexibilité comportementale (*O'Keefe, 1990*). En revanche, le système de routes est moins flexible et implique d'autres structures cérébrales comme le striatum dorsal (*McDonald and White, 1994; De Leonibus et al., 2005*) et les cortex pariétaux inférieur et médian (*Maguire et al., 1998a, 1998b*).

A partir des années 1970, différents types de neurones, chacun impliqué dans le traitement d'aspects précis de l'environnement, ont été découverts chez le rongeur:

- les **cellules de lieu** (« *place cells* » en anglais) (*O'Keefe and Dostrovsky, 1971*) sont présentes dans les champs ammoniques CA1 et CA3 de l'hippocampe proprement dit

et le gyrus denté et s'activent spécifiquement lorsque l'animal est présent dans un endroit donné de son environnement ;

- les **cellules de direction de la tête** (« *head direction cells* » en anglais) (*Taube et al., 1990a, 1990b*) sont présentes dans le cortex entorhinal, le subiculum et le postsubiculum et codent pour l'orientation de la tête par rapport au reste du corps et à l'environnement ;
- les **cellules de la grille** (« *grid cells* » en anglais) (*Fyhn et al., 2004; Sargolini et al., 2006*) sont présentes dans le cortex entorhinal médian et codent pour la géométrie de l'environnement ;
- les **cellules de bordure** (« *border cells* » en anglais) (*Solstad et al., 2008*) sont présentes dans le cortex entorhinal médian, le présubiculum et le parasubiculum et codent pour les bordures et limites de l'environnement.

6.4.2. Evaluation de la mémoire spatiale chez l'Homme

La majorité des techniques de diagnostic clinique des déficits de mémoire spatiale chez l'Homme est basée sur des évaluations verbales qui ne peuvent être mises en application chez l'animal. Afin de s'affranchir de l'étape de verbalisation des réponses et pour permettre l'utilisation de tâches similaires pour les modèles animaux, des paradigmes basés sur l'utilisation d'**environnements virtuels** ont été développés dans le but d'étudier les capacités d'apprentissage et de mémoire spatiale chez l'Homme et notamment dans la MA (*Astur et al., 1998; Tangen et al., 2015*). Ces environnements virtuels représentent souvent une ville virtuelle (*Cushman et al., 2008; Weniger et al., 2011*) dans laquelle les individus doivent apprendre quelle route emprunter pour aller d'un point à un autre. Ayant le choix des trajectoires, les personnes peuvent s'aider d'indices locaux (panneaux, bâtiments) et globaux (carte) pour s'orienter (*Jheng and Pai, 2009*). D'autres études utilisent un bâtiment virtuel,

une technique ayant plus de réalisme (*Cushman et al., 2008*). Récemment, Possin et collaborateurs (*Possin et al., 2016*) ont mis au point un dispositif expérimental représentant un paysage virtuel dans lequel l'individu se déplace virtuellement à l'aide d'un moniteur. Après entraînement, il est proposé au sujet d'atteindre un trésor enfoui, non visible, mais un son lui apprend qu'il a atteint l'objectif quand il se trouve à son niveau. Le trésor est toujours enterré à la même place, mais le sujet, quant à lui, est virtuellement placé en des points de départ différents.

Dès le stade MCI, les patients présentent déjà des déficits d'orientation et de navigation spatiales mis en évidence dans des paradigmes en environnements virtuels (*Kalová et al., 2005; Kessels et al., 2005; Hort et al., 2007; Cushman et al., 2008; Zakzanis et al., 2009*). La mémoire spatiale allocentrique serait particulièrement affectée dans les stades précoces de la MA, tandis qu'aux stades plus avancés les malades montrent une atteinte à la fois des mémoires spatiales allocentrique et égocentrique (*Hort et al., 2007*). C'est également l'orientation spatiale allocentrique qui est affectée dans le processus normal de vieillissement (*Lithfous et al., 2014*). Cependant, comme les individus MCI ne finissent pas tous par développer la pathologie, il serait important d'identifier des marqueurs cognitifs fiables de la conversion du stade MCI à la MA. Les déficits d'orientation et de navigation spatiales aideraient à distinguer les patients qui ont un plus haut risque de développer la pathologie, des sujets avec un vieillissement cognitif normal et de ceux affectés par d'autres maladies neurodégénératives (*Lithfous et al., 2013*). Etant donné l'efficacité, bien que modérée, des thérapies actuelles dans les stades précoces de la MA, les paradigmes en environnements virtuels pourraient ainsi servir au diagnostic précoce de la pathologie de manière à ce que les patients soient pris en charge le plus tôt possible.

6.4.3. Evaluation de la mémoire spatiale chez le rongeur

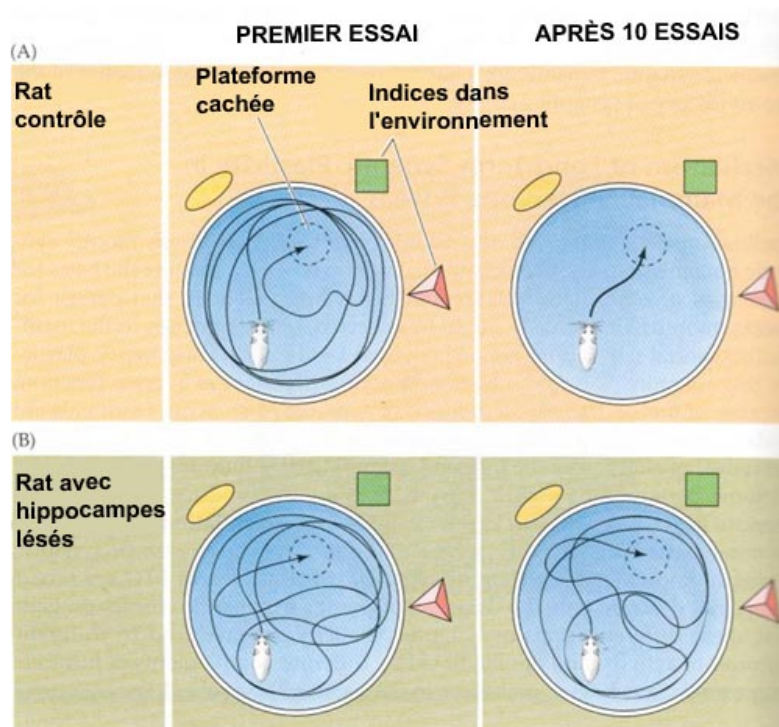
Chez l'animal, la mémoire ne peut être évaluée sous forme verbalisée. Cependant, l'atteinte de la mémoire spatiale ne nécessite pas nécessairement une verbalisation pour son évaluation. Par conséquent, cette forme de mémoire est plus aisée à mettre en évidence chez l'animal. Les processus d'orientation et de navigation dans l'espace sont fortement similaires entre espèces (*Maguire et al., 1999*). La transposition des paradigmes servant à évaluer la mémoire spatiale du rongeur à l'Homme est essentielle pour la compréhension de ce type de mémoire affectée précocement dans la MA. Certaines tâches de navigation sont relativement similaires pour l'Homme et le rongeur. C'est notamment le cas du test de la piscine de Morris utilisée chez le rongeur et de sa version virtuelle applicable à l'Homme (*Possin et al., 2016*). De manière intéressante, un modèle murin transgénique de la MA (la souris hAPP) et les patients MCI éprouvent les mêmes difficultés « en présence » d'un objectif dissimulé. Ainsi, le développement de paradigmes ayant la même validité entre espèces animales permettrait le développement de nouveaux outils diagnostics pour la pathologie humaine.

La **piscine de Morris** (« *Morris water maze* » en anglais) (*Morris, 1984*) est la tâche la plus couramment utilisée afin d'étudier la mémoire spatiale de référence chez le rongeur et ses relations avec le vieillissement normal et pathologique (*Rosenzweig and Barnes, 2003*). Brièvement, ce test est constitué d'une enceinte circulaire remplie d'eau opacifiée dans laquelle une plate-forme, qui sert d'échappatoire à l'animal, est immergée sous la surface de l'eau. Au fil d'essais successifs, le rongeur apprend à localiser la position de cette plate-forme qui demeure inchangée par rapport à des indices distaux qui entourent la piscine et l'aident à s'orienter. L'apprentissage est caractérisé par une diminution de la distance parcourue et de la latence pour atteindre la plate-forme. Grâce à cette tâche, des études ont montré que l'animal âgé présente des déficits semblables à ceux obtenus par des rongeurs aux hippocampes lésés (*Geinisman et al., 1995*), dans le sens où les animaux âgés mettent plus de temps, parcourent

de plus longues distances et nécessitent plus d'essais, pour apprendre la localisation de la plate-forme (*Figure 25*).

Figure 25: Rôle de l'hippocampe dans l'apprentissage spatial évalué en piscine de Morris chez le Rat

(D'après Schenk and Morris, 1985)



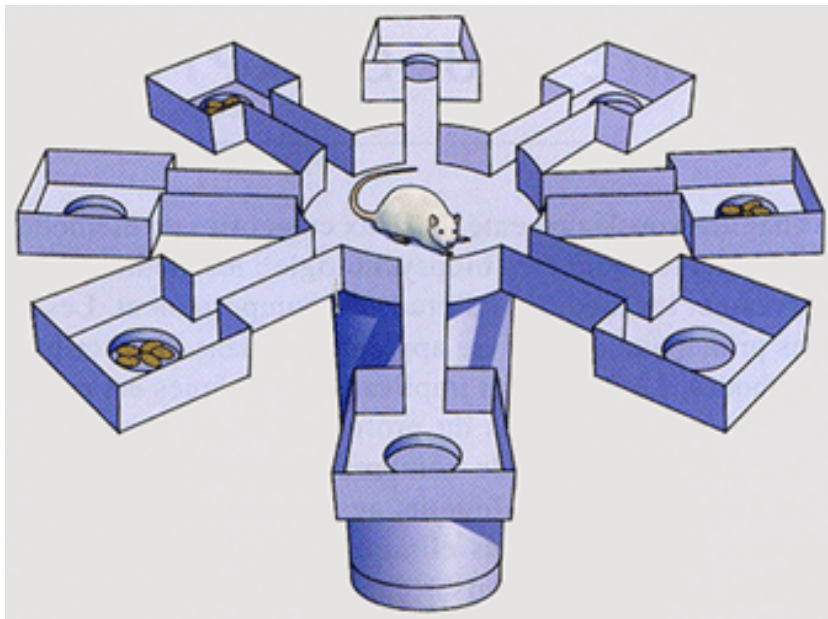
Outre la piscine de Morris, d'autres paradigmes permettent d'évaluer la mémoire spatiale chez le rongeur (*McLay et al., 1999*) comme le labyrinthe radial (*Olton, 1987*) et le labyrinthe de Barnes (*Barnes, 1979*).

Le dispositif expérimental de la tâche du **labyrinthe radial** (*Olton, 1987*) (*Figure 26*) est originellement constitué de huit branches équidistantes qui rayonnent à partir d'une plate-forme circulaire centrale. De la nourriture est placée au bout de certains bras, les branches appâtées n'étant pas visibles depuis la plate-forme centrale où l'animal est placé en début de tâche. De bonnes performances de mémoire spatiale de référence sont enregistrées lorsque le rongeur visite uniquement les bras du labyrinthe qui sont appâtés. L'échec correspond à des

visites dans des branches non appâtées ou dans des bras dans lesquels la nourriture a déjà été récupérée. Des rats aux hippocampes lésés sont déficitaires dans cette tâche (*Winters et al., 2004*). Toutefois, l'inconvénient du labyrinthe radial vient de la nécessité d'instaurer une restriction alimentaire au rongeur afin de le motiver à effectuer le test.

Figure 26: Dessin du labyrinthe radial à huit bras

(Image tirée du site internet <http://www.vetopsy.fr>)



Le **labyrinthe de Barnes** (*Barnes, 1979*), dont le paradigme expérimental est expliqué plus en détails dans la partie « Matériel et méthodes » de ce manuscrit, serait adapté aux rongeurs de par leur tendance naturelle et spontanée à trouver refuge dans des anfractuosités de leur environnement. Ethologiquement parlant, ce paradigme semblerait plus adapté à la Souris contrairement aux paradigmes aquatiques, comme dans la piscine de Morris, et comparativement aux rats dont les niches se trouvent plus volontiers en milieux aquatiques. En effet, les performances des souris dans des protocoles de mémoire spatiale en environnement sec sont similaires à celles des rats, mais lorsque l'environnement est

aquatique, les performances des souris sont inférieures à celles des rats (*Whishaw and Tomie, 1996*). Cette dichotomie ne s'expliquerait pas en termes de capacités cognitives différentes, mais plutôt de difficultés dans la réalisation de la tâche. Avant toute chose, il est important de souligner l'impact conséquent du stress provoqué par l'eau sur les performances des souris dans la piscine de Morris. Une autre hypothèse viendrait du fait que les souris sont moins bonnes nageuses que les rats en raison de difficultés d'ordre moteur (*Whishaw and Tomie, 1996*) ou d'une musculature moins développée qui ne leur permettrait pas de nager tout en gardant leur tête hors de l'eau pour avoir efficacement recours aux indices distaux. En outre, les souris éprouveraient plus de difficultés à effectuer des trajectoires directes dans la piscine de Morris de par l'utilisation instinctive de stratégies d'évitement des prédateurs. Ainsi, le labyrinthe de Barnes serait plus adapté et constituerait une bonne alternative à la piscine de Morris pour évaluer les déficits mnésiques dans des modèles murins de pathologies de la mémoire comme la MA (*Pompl et al., 1999*). C'est pour toutes les raisons évoquées précédemment que le labyrinthe de Barnes a été préféré à d'autres tests comportementaux afin d'évaluer les performances de mémoire spatiale dans mon modèle d'étude de la MA, la souris TgCRND8.

6.5. Mémoire de reconnaissance

La **mémoire de reconnaissance** pourrait être définie comme la capacité à reconnaître, par exemple, un objet rencontré au préalable et/ou sa position. Ce processus mnésique permet ainsi la détection d'un nouvel objet, de son déplacement ou encore de son remplacement par un autre (*Brown and Aggleton, 2001*).

6.5.1. Deux processus distincts: identification et familiarité

La mémoire de reconnaissance est soutenue par **deux processus distincts** qui contribuent à la reconnaissance d'expériences passées: l'**identification** (ou le **souvenir**) (« *recollection* » en anglais) et la **familiarité** (« *familiarity* » en anglais) (*Mandler, 1978; Mandler and Robinson, 1978; Yonelinas and Levy, 2002*). L'identification est un processus précis de reconnaissance d'éléments qui permet de replacer ces éléments dans leur contexte spatio-temporel lors de l'acquisition de leur souvenir. La familiarité, quant à elle, est un processus plus abstrait et approximatif de reconnaissance d'un élément rencontré au préalable sans contexte spatio-temporel.

D'après Eichenbaum (*Eichenbaum et al., 2007*), ces deux processus fonctionnels sont assurés par des structures distinctes du lobe temporal médian, la formation hippocampique, support des associations à se rappeler et des relations entre stimuli, et la région parahippocampique, support de la reconnaissance d'items individuels. Quelques années plus tard, cette dissociation fonctionnelle de la mémoire de reconnaissance a été approfondie par Brown & Aggleton (*Brown and Aggleton, 2001*) qui supposent que l'hippocampe fait partie d'un circuit étendu et spécifiquement nécessaire au rappel épisodique (associé avec un sentiment de « se souvenir »; (*Tulving, 2002*)), alors que le cortex périrhinal fait partie d'un circuit impliqué dans la familiarité et le jugement à propos d'un stimulus (associé avec un sentiment de « savoir »; (*Tulving, 2002*)). Ainsi, l'hippocampe serait impliqué dans le processus d'identification d'un souvenir, mais pas dans celui de la familiarité, alors que le cortex périrhinal serait quant à lui nécessaire au sentiment de familiarité (*Eacott and Heywood, 1995; Brown and Aggleton, 2001; Yonelinas and Levy, 2002; Fortin et al., 2004; Ranganath et al., 2004; Aggleton et al., 2005; Bowles et al., 2007; Eichenbaum et al., 2007; Sauvage et al., 2008; Langston and Wood, 2010*). Quelques débats sont toujours d'actualité concernant les régions du lobe temporal médian nécessaires pour soutenir ces processus

dualistiques (*Eichenbaum et al., 2007*). De plus, certains chercheurs pensent que la mémoire de reconnaissance serait un processus unique dépendant à la fois de l'hippocampe et des cortex adjacents (*Haist et al., 1992; Donaldson, 1996; Squire, 2004; Squire et al., 2007*).

Certaines études réalisées chez des patients amnésiques atteints de dysfonctionnements hippocampiques rapportent des déficits sélectifs d'identification, le jugement de familiarité étant cependant épargné (*Holdstock et al., 2002; Yonelinas and Levy, 2002; Bastin et al., 2004; Aggleton et al., 2005; Gardiner et al., 2006; Turriziani et al., 2008*). D'autres études ont trouvé des déficits à la fois dans l'identification et le jugement de familiarité (*Manns et al., 2003; Cipolotti and Bird, 2006*). Ces découvertes contradictoires pourraient être attribuées à l'étendue des zones cérébrales endommagées, plus spécifiquement du lobe temporal médian, qui varie entre les patients. Si la mémoire de reconnaissance est soutenue par deux processus distincts, il est alors nécessaire d'identifier les structures du lobe temporal médian qui sont impliquées dans ce type de mémoire, afin de savoir si les rôles de l'hippocampe et du cortex entorhinal doivent être appréhendés séparément ou ensemble dans les processus d'identification et de familiarité (*Aggleton and Brown, 2006; Montaldi et al., 2006; Eichenbaum et al., 2007; Murray et al., 2007; Squire et al., 2007; Vann et al., 2009; Montaldi and Mayes, 2010; Norman, 2010; Guderian et al., 2011; Squire and Wixted, 2011; Vann and Albasser, 2011*).

Une quantité considérable de recherches sur la mémoire a été et continue d'être focalisée sur le développement de modèles animaux qui peuvent apporter des connaissances sur la neuroanatomie fonctionnelle. Les recherches chez l'animal ne permettent non seulement l'étude des déficits mnésiques suite à des lésions spécifiques, mais aussi l'appréhension des facteurs génétiques et moléculaires impliqués dans les processus mnésiques, tout comme les effets induits par des traitements pharmacologiques (*Dere et al., 2006*). Ces approches ont également un intérêt appliqué pour le développement de thérapies

plus appropriées dans le but de contrer les atteintes recensées dans les pathologies neurodégénératives comme la MA.

6.5.2. Premières études sur la mémoire de reconnaissance

Gaffan (*Gaffan, 1974*) a développé la tâche d'**appariement différé** (DMS pour « *Delayed Matching to Sample* » en anglais) non spontanée servant à évaluer la mémoire de reconnaissance visuelle chez le primate non-humain. Ce test consiste à présenter au singe un seul objet lors d'une phase d'acquisition constituée d'un seul essai qui doit être déplacé pour recevoir une récompense alimentaire. Lors du test de rétention, l'objet aperçu lors de la phase d'acquisition est présenté à côté d'un nouvel objet. L'animal est alors entraîné à sélectionner l'objet qu'il a précédemment vu lors de la phase d'acquisition, évaluant ainsi le souvenir de cet objet. Le délai entre la phase d'acquisition et le test de rétention peut être rallongé pour augmenter la difficulté et la demande de la mémoire de reconnaissance.

La tâche du DMS a ensuite été modifiée de telle sorte que le primate non-humain soit à présent entraîné à sélectionner le nouvel objet lors du test de rétention, plutôt que l'objet familier. L'entraînement dans cette tâche de **non-appariement différé** (DNMS pour « *Delayed Non-Matching to Sample* » en anglais) est rapide car il tire profit de la préférence spontanée du singe pour la nouveauté (*Mishkin and Delacour, 1975; Mishkin, 1978*). Le DNMS est utilisé comme tâche de mémoire de reconnaissance à la fois chez le primate non-humain (*Mishkin and Delacour, 1975; Eacott et al., 1994*) et chez l'Homme (*Holdstock et al., 2000*).

Les tâches de DMS et de DNMS ont démontré que la mémoire de reconnaissance est atteinte suite à des lésions du cortex périrhinal (*Zola-Morgan et al., 1989; Meunier et al., 1993; Eacott et al., 1994*). De plus, des perturbations sélectives de l'hippocampe sont

également responsables des déficits dans la tâche du DNMS (*Mahut et al., 1982 p.1; Zola-Morgan and Squire, 1986; Alvarez-Royo et al., 1991; Beason-Held et al., 1999; Zola et al., 2000*). *A contrario*, d'autres études ne reportent pas d'atteinte de la mémoire de reconnaissance suite à des lésions hippocampiques (*Murray and Mishkin, 1998; Nemanic et al., 2004*).

La tâche du DNMS a ensuite été adaptée pour son utilisation chez le Rat en utilisant des objets (*Aggleton, 1985 p.1; Kesner et al., 1993*) ou des odeurs (*Otto and Eichenbaum, 1992a, 1992b; Ramus and Eichenbaum, 2000*). Cependant, cette tâche nécessite un nombre conséquent de sessions d'entraînement pour que le rongeur comprenne les règles de ce test. Il est également important de s'assurer que l'animal ait suffisamment acquis les règles de telle sorte qu'aucun déficit de performance ne puisse être attribué à la non compréhension du test (*Dix and Aggleton, 1999*). A cause de ces problèmes associés à la tâche du DNMS, il était nécessaire de trouver un moyen pour évaluer la mémoire de reconnaissance chez le rongeur ne nécessitant pas d'entraînement excessif.

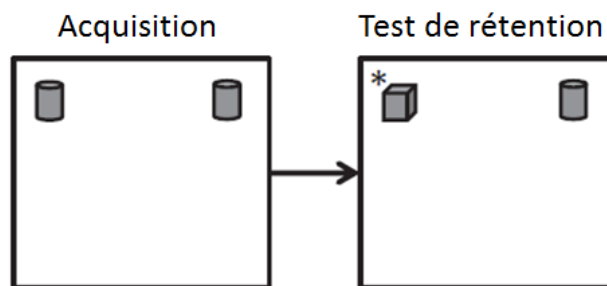
6.5.3. Tâches d'exploration pour évaluer la mémoire de reconnaissance chez le rongeur

Reconnaissance d'objet

Ennaceur et Delacour (*Ennaceur and Delacour, 1988*) ont développé une tâche de **reconnaissance d'objet** (*Figure 27*) applicable chez le rongeur. De manière similaire à la tâche du DNMS, le test de reconnaissance d'objet tire profit de la préférence naturelle et spontanée des animaux pour la nouveauté comme mesure des performances de reconnaissance. Dans la version la plus classique de ce test, les rongeurs sont placés de façon individuelle dans un champ ouvert en présence de deux copies identiques d'un objet qu'ils

peuvent explorer librement durant une certaine période de temps. Suivant un délai de quelques minutes, heures ou jours, l'animal retourne dans ce même champ ouvert pour effectuer le test de rétention durant lequel une copie de l'objet vu précédemment et un nouvel objet lui sont présentés aux mêmes positions.

Figure 27: Représentation schématique de la tâche de reconnaissance d'objet
(D'après Ameen-Ali et al., 2015)



*= objet nouveau

Les procédures expérimentales utilisées pour la tâche de reconnaissance d'objet varient entre laboratoires. Plusieurs paramètres sont modifiables tels que, le nombre d'objets présenté, le nombre d'essais, la durée de la phase d'acquisition ou encore le délai entre la phase d'acquisition et le test de rétention. Classiquement, le rongeur réalise deux essais par jour qui consistent en une phase d'acquisition et un test de rétention (Dere et al., 2005a, 2005b), et des périodes de trois minutes sont souvent utilisées pour la phase d'acquisition et le test de rétention (Norman and Eacott, 2004; Barker and Warburton, 2011). Certaines études optent pour des phases d'acquisition plus longues d'une durée de 15 minutes (Ainge et al., 2006). Le temps d'exploration d'un objet à l'acquisition est positivement corrélé avec le degré de discrimination entre les objets lors du test de rétention (Albasser et al., 2009). De ce

fait, l'allongement de la durée de la phase d'acquisition servirait à renforcer la prise d'informations sur les objets exposés dans le champ ouvert et à améliorer ainsi les performances de l'animal. Le délai entre la phase d'acquisition et le test de rétention serait également en lien avec la force de la trace mnésique pour les objets familiers, qui diminuerait avec de plus longs délais, réduisant de ce fait la performance de discrimination dans la tâche de reconnaissance d'objet. De plus, la discrimination des objets nouveaux et familiers dépend de la nature des objets présentés et du degré de similitude entre l'objet nouveau et l'objet familier (*Norman and Eacott, 2004*).

La tâche de reconnaissance d'objet est simple d'utilisation et les résultats sont cohérents entre espèces (*Clark and Martin, 2005*). L'exploration de l'objet qui sert à évaluer la mémoire de reconnaissance de l'animal est spontanée et ne nécessite aucun entraînement préalable. De plus, cette tâche permet également de contourner les problèmes liés à la restriction alimentaire imposée par d'autres tâches car la nouveauté de l'objet est suffisante pour induire un comportement exploratoire sans avoir besoin d'être associée à une récompense.

Malgré ses avantages, la tâche de reconnaissance d'objet présente également des inconvénients basés sur l'exploration spontanée des rongeurs. Cette spontanéité pourrait induire une variabilité entre les performances comportementales des animaux sur des essais individuels. De plus, des caractéristiques autres que la nouveauté de l'objet pourraient influencer le comportement exploratoire du rongeur, comme des éléments particuliers de l'environnement autour du champ ouvert, le choix des objets et l'intérêt que portent les animaux pour ces derniers. Ainsi, contrebalancer les objets nouveaux entre individus permettrait de minimiser les différences d'exploration.

Comme les tâches de reconnaissance spontanée dépendent du comportement exploratoire libre du rongeur, le stress pourrait changer, voire inhiber, la nature d'un tel comportement et donc avoir des conséquences sur les performances (*Yuan et al., 2009*). En effet, le stress peut induire un comportement de néophobie (*Ennaceur et al., 2010*). Ainsi de faibles niveaux de stress, induits par exemple par la prise en main de l'animal (souris prise par la queue pour être déposée dans le champ ouvert, puis récupérée suite à chaque phase du test), seraient suffisants pour écarter le rongeur du stimulus nouveau, masquant ainsi sa capacité de reconnaissance. Des données de la littérature soutiennent ce point de vue et suggèrent que des procédures particulières de prise en main de l'animal peuvent induire de l'anxiété et de l'aversion, influençant ainsi les performances dans les tâches comportementales (*Hurst and West, 2010*).

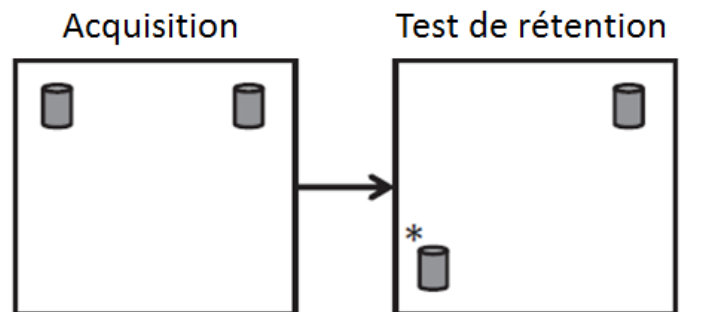
La tâche spontanée de reconnaissance d'objet est également adaptée pour tester d'autres formes de la mémoire de reconnaissance par l'utilisation de nouveaux protocoles avec de nouvelles combinaisons d'objets, des déplacements d'objets, des remplacements d'objets et divers contextes (*Ennaceur et al., 1997; Dix and Aggleton, 1999; Eacott and Norman, 2004; Norman and Eacott, 2005; Langston and Wood, 2010*). Des tâches spontanées, qui servent à évaluer des aspects différents de la mémoire de reconnaissance, sont utiles pour l'investigation des différents types d'informations qui caractérisent une mémoire épisodique. Ces tâches permettent notamment de progresser dans la compréhension du rôle de diverses structures cérébrales dans chaque type d'information.

Déplacement d'objet

Une première variante de la tâche de reconnaissance d'objet permet d'évaluer la mémorisation de la localisation spatiale des objets dans une tâche de **déplacement d'objet** (Figure 28).

Figure 28: Représentation schématique de la tâche de déplacement d'objet

(D'après Ameen-Ali et al., 2015)



*= objet déplacé

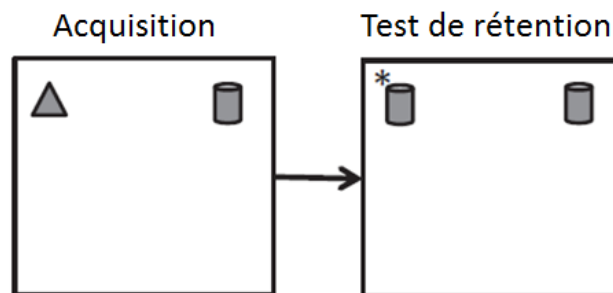
Durant la phase d'acquisition du test de déplacement d'objet, un rongeur est exposé à deux objets différents dans un champ ouvert. Lors du test de rétention, l'un des deux objets est déplacé à une nouvelle position au sein du champ ouvert, où aucun objet n'a jamais été rencontré précédemment. Les animaux témoins explorent l'objet familier, occupant une nouvelle place, plus souvent que l'objet familier occupant la même place lors de l'acquisition. La tâche de déplacement d'objet peut être réalisée avec plus de deux objets. Dans le cadre de ma thèse, ce test a été réalisé avec trois objets, dont un seul est déplacé lors du test de rétention.

Remplacement d'objet

Une tâche alternative de **remplacement d'objet** (*Eacott and Norman, 2004; Ameen-Ali et al., 2012; Davis et al., 2013*) (*Figure 29*) implique l'exploration de deux objets différents dans un champ ouvert durant la phase d'acquisition. Après un certain délai, durant le test de rétention, deux copies identiques d'un seul des deux objets présentés durant la phase d'acquisition sont présentées aux emplacements déjà occupés par les objets lors de la phase d'acquisition.

Figure 29: Représentation schématique de la tâche de remplacement d'objet

(D'après Ameen-Ali et al., 2015)



**= objet familier présent à une place qu'il n'occupait pas précédemment*

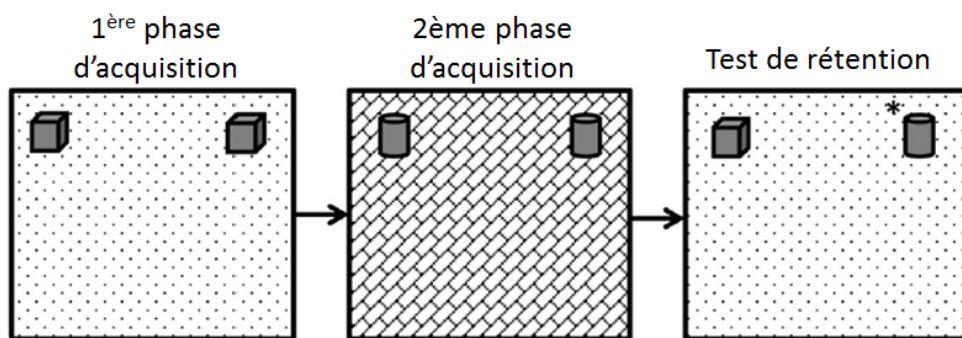
L'exploration est préférentiellement orientée vers l'objet familier présent à une place qu'il n'occupait pas précédemment. Ce test permet ainsi l'étude de la mémoire pour l'association objet-place.

Reconnaissance d'objet dans un contexte particulier

Les tâches spontanées effectuées au sein d'un champ ouvert sont également utilisées pour appréhender le **rôle du contexte dans la mémoire de reconnaissance** (Figure 30).

Figure 30: Représentation schématique de la tâche de reconnaissance objet-contexte

(D'après Ameen-Ali et al., 2015)



*= objet qui lors du test de rétention se situe dans un contexte différent de celui de la phase d'acquisition

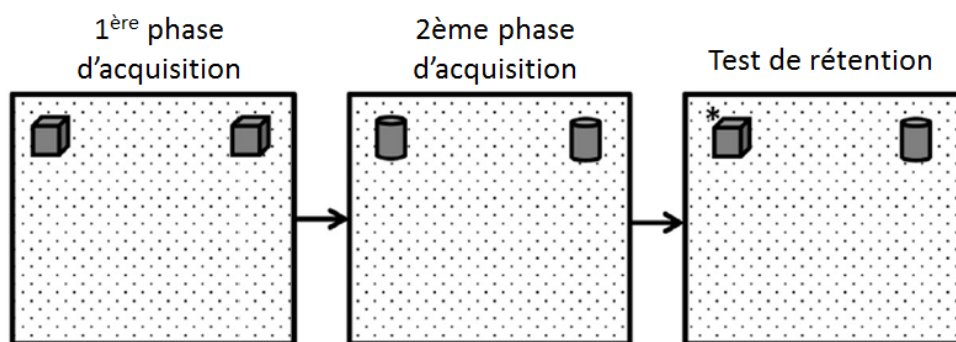
Des indices contextuels environnementaux sont nécessaires à la mémoire épisodique. Dix et Aggleton (*Dix and Aggleton, 1999*) ont cherché à évaluer la mémoire des objets rencontrés dans des contextes particuliers. Pour ce faire, un rongeur est tout d'abord exposé à deux copies identiques d'un même objet dans un champ ouvert durant une première phase d'acquisition. Lors d'une seconde phase d'acquisition, l'animal est exposé à deux copies d'objets différents de ceux présentés précédemment et dans un champ ouvert différent (contexte différent). Pendant le test de rétention, le rongeur est placé dans l'un des champs ouverts en présence d'un exemplaire de chacune des deux sortes d'objets rencontrés lors des phases d'acquisition. Dans ce test, l'animal explore préférentiellement la nouvelle configuration objet-contexte (préférence pour l'objet qui lors du test de rétention se situe dans un contexte différent de celui de la phase d'acquisition).

Dimension temporelle de la mémoire de reconnaissance

Il est important de noter que la mémoire épisodique, en plus de son caractère spatial, implique également une **dimension temporelle** (Figure 31).

Figure 31: Représentation schématique de la tâche de reconnaissance d'objet dans sa dimension temporelle

(D'après Ameen-Ali et al., 2015)



*= objet exploré depuis plus longtemps

Chez le rongeur, la caractéristique temporelle de la mémoire de reconnaissance peut être testée dans un champ ouvert avec deux copies d'un même objet que l'animal peut explorer librement dans une première phase d'acquisition, et deux copies d'un objet différent présentées durant une seconde phase d'acquisition. Lors du test de rétention, une copie de chaque objet est présentée. Classiquement, le rongeur passe plus de temps à explorer l'objet présenté durant la première phase d'acquisition et non la seconde, car il a été exploré depuis plus longtemps et paraît alors moins familier.

6.5.4. Structures cérébrales impliquées dans la mémoire de reconnaissance

Plusieurs structures cérébrales siégeant au sein du lobe temporal médian sont impliquées dans la mémoire de reconnaissance (*Aggleton and Brown, 1999; Yonelinas and Levy, 2002*). Les interactions entre le cortex périrhinal, le cortex postrhinal, le cortex entorhinal et l'hippocampe sont essentielles pour les mémoires associatives basées sur des objets chez le rongeur comme chez l'Homme (*Vilberg and Davachi, 2013*).

Reconnaissance d'objet

Le cortex périrhinal est particulièrement impliqué dans la mémoire de reconnaissance d'objet et est essentiel à la discrimination d'objets entre eux (*Kesner et al., 2001; Bachevalier and Nemanic, 2008*). Cette structure cérébrale est spécifiquement impliquée dans les processus d'acquisition et de consolidation nécessaires à ce type de mémoire de reconnaissance (*Brown et al., 2010*). Des rats aux cortex entorhinaux lésés sont toujours perturbés dans les tâches de reconnaissance d'objet (*Winters et al., 2004*). En interaction avec le cortex périrhinal, le cortex préfrontal médian (*Warburton and Brown, 2010*) est également impliqué dans les mécanismes qui sous-tendent la mémoire de reconnaissance d'objet. En revanche, de nombreuses études n'ont reporté aucun effet néfaste sur ce type de mémoire suite à des lésions de l'hippocampe (*Mumby et al., 2002; Winters et al., 2004; Forwood et al., 2005; Good et al., 2007; Langston and Wood, 2010; Barker and Warburton, 2011*), bien que certaines aient relevé des atteintes après de longs délais (*Clark et al., 2000; Hammond et al., 2004; Stackman et al., 2016*). Les explications possibles face à l'incohérence des données d'une étude à l'autre sur l'implication de l'hippocampe dans la tâche de reconnaissance d'objet seraient à mettre en lien notamment avec l'étendue de la lésion et le mode de lésion (électrolytique *versus* neurotoxique) de cette structure cérébrale.

Déplacement d'objet

A l'inverse de la tâche de reconnaissance d'objet, la tâche de déplacement d'objet est dépendante de l'hippocampe car des rats ayant subi des lésions de cette structure cérébrale (*Save et al., 1992*) sont incapables d'effectuer ce test avec succès. D'un autre côté, des rats au cortex périrhinal lésé conservent une mémoire intacte pour déceler le déplacement d'objet (*Barker and Warburton, 2011*). Par conséquent, le cortex périrhinal n'est pas nécessaire à l'obtention de bonnes performances dans la tâche de déplacement d'objet (*Barker and Warburton, 2011*). Le cortex postrhinal est plus particulièrement impliqué dans la localisation spatiale des objets, et l'hippocampe lorsqu'il y a association entre l'objet, sa position et/ou le contexte (*Bachevalier and Nemanic, 2008*). En effet, chez le Rat, la présentation d'un objet inconnu activerait fortement le cortex périrhinal, tandis qu'une nouvelle configuration d'objets familiers produirait une activation neuronale significativement plus importante du cortex postrhinal et du champ ammonique CA1 de l'hippocampe (*Wan et al., 1999*). De ce fait, l'hippocampe serait impliqué dans le traitement des informations essentielles à la mémoire de reconnaissance de réarrangements d'items familiers, alors que le cortex périrhinal traiterait des informations nécessaires à la mémoire de reconnaissance d'items individuels.

Remplacement d'objet

Le cortex périrhinal serait impliqué dans la tâche de remplacement d'objet avec quatre objets (*Dix and Aggleton, 1999; Bussey et al., 2000; Barker et al., 2007*). En revanche, il ne serait pas impliqué dans la version de ce test avec deux objets (*Eacott and Norman, 2004*). De plus, il est possible que l'étendue de la lésion du cortex périrhinal explique les différents résultats selon le protocole de la tâche de remplacement d'objet utilisé. En effet, Barker et collaborateurs (*Barker et al., 2007*) et Bussey et collaborateurs (*Bussey et al., 2000*) ont

analysé les effets de lésions quasiment complètes et bilatérales du cortex périrhinal, alors qu'Eacott et Norman (*Eacott and Norman, 2004*) se sont limités à la partie caudale du cortex périrhinal.

L'implication de l'hippocampe dans la tâche de remplacement d'objet est controversée. Alors que certaines études mettent en évidence une perturbation dans la réalisation de ce test suite à des lésions de l'hippocampe (*Mumby et al., 2002*), d'autres ne rapportent aucun déficit (*Langston and Wood, 2010*). Langston et Wood (*Langston and Wood, 2010*) suggèrent que la procédure expérimentale adoptée peut conduire certaines versions de la tâche de remplacement d'objet à être indépendantes de l'hippocampe (*Eichenbaum et al., 1990*). Dépendamment des protocoles utilisés, l'environnement pourrait être orienté ou non pour l'animal. A titre d'exemple, dans une version du test dans laquelle le point d'entrée de l'animal dans le champ ouvert diffère entre chaque essai, des rats ayant subi des lésions de l'hippocampe ne parviennent pas à accomplir la tâche, comparativement à leurs bonnes performances enregistrées lorsque le point d'entrée reste toujours le même et qu'aucun indice ne permet à l'animal de s'orienter dans le champ ouvert (*Langston and Wood, 2010*). Le test de remplacement d'objet ne dépendrait donc de l'hippocampe que lorsque l'environnement est orienté. Ainsi, l'hippocampe fournirait des informations sur l'environnement nécessaires pour la réalisation des tâches de déplacement et de remplacement d'objet dans un contexte orienté.

La partie latérale du cortex entorhinal participerait également aux associations des objets avec leur emplacement et avec le contexte environnemental global (*Wilson et al., 2013a, 2013b*). En effet, des enregistrements électrophysiologiques effectués dans le cortex entorhinal latéral chez le Rat révèlent l'existence de cellules qui codent pour l'emplacement des objets et pour les emplacements précédemment occupés par ces objets (*Tsao et al., 2013*). La lésion du cortex entorhinal médian, quant à elle, induirait principalement des déficits de

localisation d'objet, tandis que la lésion du cortex entorhinal latéral perturberait à la fois les traitements spatiaux et non-spatiaux des objets (*Van Cauter et al., 2013*).

Reconnaissance d'objet dans un contexte particulier

De lourdes altérations dans la tâche de reconnaissance objet-contexte, avec un court délai de deux minutes, sont mises en évidence suite à des lésions du cortex postrhinal. En revanche, les rongeurs au cortex périrhinal lésé sont capables d'effectuer ce test à de courts délais, mais sont toutefois moins performants à des délais plus longs. Ces découvertes soulignent l'implication du cortex postrhinal dans la mémoire de reconnaissance de la configuration des objets dans un contexte particulier, suggérant ainsi une double dissociation entre les cortex périrhinal et postrhinal. En effet, les animaux au cortex périrhinal lésé sont déficitaires dans l'identification d'objet (tâche de reconnaissance d'objet; (*Norman and Eacott, 2004*)), mais aucunement dans la reconnaissance d'objet dans leur contexte d'exposition à de courts délais (tâche de reconnaissance objet-contexte; (*Norman and Eacott, 2005*)). De ce fait, les rongeurs ayant subi des lésions du cortex postrhinal sont déficitaires dans la tâche objet-contexte, mais aucunement dans la tâche de reconnaissance d'objet (*Norman and Eacott, 2005*).

L'implication de l'hippocampe dans la tâche de reconnaissance objet-contexte est discutée. Langston et Wood (*Langston and Wood, 2010*) suggèrent un manque d'implication de l'hippocampe dans ce test car des rongeurs aux hippocampes lésés présentent de bonnes performances. *A contrario*, d'autres études démontrent que les rongeurs ayant subi des lésions de l'hippocampe sont perturbés dans la tâche de reconnaissance objet-contexte (*Mumby et al., 2002*). Afin d'expliquer ces résultats contradictoires, Langston et Wood (*Langston and Wood, 2010*) suggèrent que l'implication de l'hippocampe dans la tâche de reconnaissance objet-

contexte serait déterminée par le contexte, par exemple à travers des caractéristiques proximales au sein du champ ouvert (le sol, les murs), ou à travers des caractéristiques distales qui définissent l'environnement externe du champ ouvert (utilisation de différentes pièces de test). Ainsi, l'hippocampe ne serait pas nécessaire lorsque le test implique l'environnement immédiat. En effet, des rats aux hippocampes lésés sont capables de réaliser la tâche objet-contexte lorsque celle-ci implique l'utilisation d'indices proximaux, mais des déficits sont observés lorsque les rongeurs doivent utiliser des indices distaux de la pièce expérimentale (*Albasser et al., 2013*).

Dimension temporelle de la mémoire de reconnaissance

Enfin, la dimension temporelle de la mémoire de reconnaissance serait affectée suite à des lésions de l'hippocampe (*Barker and Warburton, 2011*). Cette tâche dépendrait également des cortex périrhinal et préfrontal médian (*Mitchell and Laiacona, 1998; Hannesson et al., 2004; Barker et al., 2007; Barker and Warburton, 2011*).

6.5.5. Mémoire de reconnaissance: deux voies distinctes du traitement de l'information

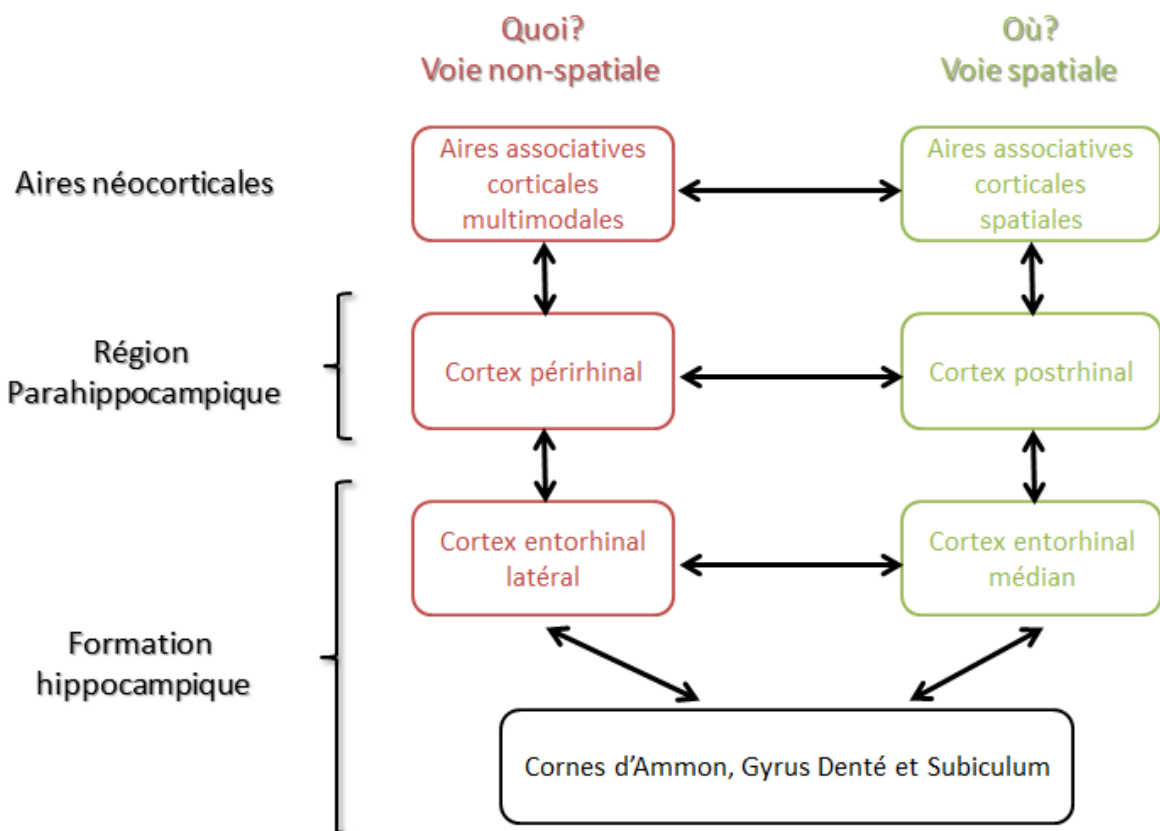
Eichenbaum et collaborateurs (*Eichenbaum et al., 2007*) ont émis l'hypothèse de l'implication de **deux voies distinctes dans le traitement de l'information pour la mémoire de reconnaissance** (*Figure 32*).

Une première voie relierait la majorité des aires néocorticales associatives multimodales (cortex associatif temporal, cortex cingulaire antérieur, régions sensorielles, amygdale étendue) au cortex périrhinal qui lui, projetterait au cortex entorhinal latéral. Cette voie coderait pour des informations sensorielles nécessaires à l'identification de

caractéristiques propres à un objet et serait ainsi impliquée dans le traitement du « **quoi** » (pour le « *what* » - *ventral stream* en anglais). Une deuxième voie relierait quant à elle des aires néocorticales associatives spatiales (cortex pariétal et rétrospécial, aires visuelles) au cortex postrhinal qui lui, projetterait au cortex entorhinal médian. Cette voie traiterait plutôt des informations de nature spatiale « **où** » (pour le « *where* » - *dorsal stream* en anglais). Au final, ces deux voies convergent en direction des cornes ammoniques et du gyrus denté de l'hippocampe et du subiculum afin d'y mêler les informations du « quoi » et du « où », permettant l'association entre la nature de l'objet et sa position.

Figure 32: Représentation schématique simplifiée des connexions anatomiques entre les aires néocorticales, la région parahippocampique et la formation hippocampique dans la mémoire de reconnaissance

(D'après Eichenbaum et al., 2007)



7. Formation hippocampique

Dans les années 1950, un patient Américain du nom de Henry Molaison, plus connu sous ses initiales H.M., subissait une opération chirurgicale du cerveau consistant en une résection bilatérale des lobes temporaux médians, afin de traiter une épilepsie sévère (*Scoville and Milner, 2000*). Suite à son opération, l'épilepsie du patient H.M. était nettement améliorée, mais il était incapable de former de nouveaux souvenirs épisodiques (amnésie antérograde). Des expériences ultérieures ont eu pour but d'identifier les structures cérébrales du lobe temporal médian responsables de ces problèmes de mémoire (*Cohen and Squire, 1980*). Les structures réséquées incluaient notamment, les champs ammoniques de l'hippocampe proprement dit, le gyrus denté, le subiculum et le cortex entorhinal, c'est-à-dire toute la formation hippocampique.

7.1. Organisation anatomique de la formation hippocampique

La **formation hippocampique**, localisée au sein du lobe temporal médian, joue un rôle central dans la mémoire spatiale et certaines formes de mémoires de reconnaissance. Les structures cérébrales qui la constituent sont, l'hippocampe proprement dit (qui comprend les champs ammoniques CA1, CA2, CA3 et CA4), le gyrus denté, le complexe subiculaire (formé du subiculum, du présubiculum et du parasubiculum) et le cortex entorhinal. Selon sa connectivité intrinsèque, la formation hippocampique reçoit une vaste quantité d'informations sensorielles multimodales principalement au niveau du cortex entorhinal. De façon réciproque, la formation hippocampique est elle-aussi connectée à ces aires néocorticales associatives, ainsi qu'à des structures sous-corticales limbiques (*Amaral and Witter, 1989; Schultz and Engelhardt, 2014*).

7.1.1. Hippocampe

Historique

En 1587, l'anatomiste vénitien Giulio Cesare Aranzio fut le premier à employer le terme « hippocampe » pour désigner la structure cérébrale dont la morphologie ressemble au cheval de mer *Hippocampus sp.* (Figure 33). En 1732, cette même structure fut également comparée aux cornes de bélier par l'anatomiste danois Jacob Winslow sous le terme « *cornus Ammonis* » en référence au dieu grec Zeus Ammon et au dieu égyptien Ammon qui portaient une coiffe avec des cornes de bélier. De nos jours, les cornes d'Ammon (CA) sont utilisées pour désigner les champs ammoniques CA1, CA2, CA3 et CA4 de l'hippocampe proprement dit.

*Figure 33: Ressemblances morphologiques entre un hippocampe humain (à gauche) et l'animal marin *Hippocampus sp.* (à droite)*

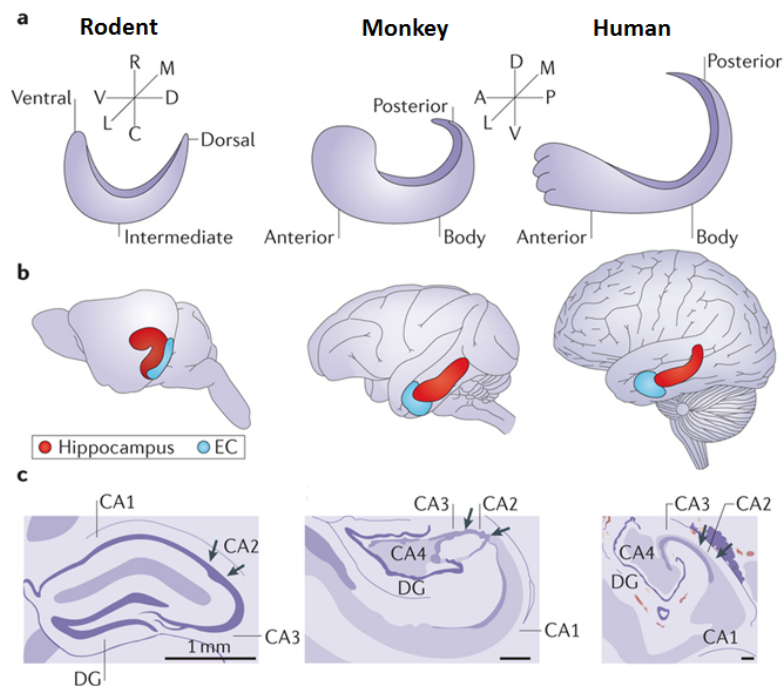
(Image tirée du site internet Wikipédia, [https://fr.wikipedia.org/wiki/Hippocampe_\(cerveau\)](https://fr.wikipedia.org/wiki/Hippocampe_(cerveau)))



Différences anatomiques entre espèces animales

L'hippocampe est une structure télencéphalique logée dans le lobe temporal médian de chaque hémisphère cérébral. Cette structure est retrouvée dans le cerveau de tous les mammifères. Cependant, même si des similitudes anatomiques existent entre espèces animales, il demeure des variations architecturales à prendre en considération selon le modèle d'étude (*Figure 34*).

Figure 34: Comparaison de l'anatomie de l'hippocampe entre le rongeur, le primate non-humain et l'Homme (D'après Strange et al., 2014)



a. Illustrations schématiques de l'orientation de l'hippocampe selon son axe longitudinal chez le Rongeur, le Primate non-humain et l'Homme. L'axe longitudinal est décrit comme ventro-dorsal chez le Rongeur et antéro-postérieur chez les Primates (également appelé rostro-caudal chez les primates non-humains). La partie dorsale (ou postérieure) de l'hippocampe est positionnée à proximité du cortex rétrosplénial et la partie ventrale (ou antérieure) à proximité de l'amygdale. Une rotation de 90 degrés est nécessaire pour l'hippocampe de Rongeur afin qu'il puisse avoir la même orientation que celui des Primates.

b. Positionnement de l'hippocampe (en rouge) et du cortex entorhinal (EC) (en bleu) dans le cerveau de Rongeur, de Primate non-humain et d'Homme.

c. Différentes couches de l'hippocampe chez le Rongeur, le Primate non-humain et l'Homme selon la coloration de Nissl.

Abréviations: A: antérieur, C: caudal, CA1, CA2 et CA3 : cornes d'Ammon 1, 2 et 3, D: dorsal, DG: gyrus denté, EC: cortex entorhinal, L: latéral, M: médian, P: postérieur, R: rostral, V: ventral.

L'orientation, la courbure et la position globale de l'hippocampe dans le cerveau varient entre espèces animales. Chez les espèces au lobe temporal développé, l'hippocampe est positionné plus antérieurement et ventralement (cas du primate non-humain et de l'Homme). Chez le rongeur, l'hippocampe arbore une forme de « C » et est positionné plus caudalement. Cependant, cette différence de position de l'hippocampe entre espèces animales n'altère en rien ses caractéristiques principales et ses relations topographiques avec les autres structures cérébrales.

Organisation anatomique

L'hippocampe est constitué de deux parties qui s'imbriquent comme deux « U »: les **champs ammoniques CA** (l'hippocampe proprement dit) et le **gyrus denté** (*Figure 35*).

Selon la nomenclature de Lorente de No datant de 1934, les champs ammoniques CA sont subdivisés en champs CA1, CA2, CA3 et CA4. Le champ CA4 est confus car ce dernier est formé de la couche polymorphe (ou hile) du gyrus denté et de la portion intercalée de la couche de cellules pyramidales de CA3. Le manque de caractéristiques cytoarchitecturales qui permettent de faire la distinction entre les neurones pyramidaux de CA3 ceux de CA4 pousse à regrouper ces deux champs ammoniques sous le terme de CA3 (*Insausti et al., 1995*).

L'**hippocampe proprement dit** est une structure cérébrale stratifiée. Sa strate la plus superficielle est appelée *stratum oriens*. Cette couche repose sur la *stratum pyramidale* qui tire son nom des cellules pyramidales qui la composent. Les dendrites basales de ces cellules pyramidales logent au sein de la *stratum oriens*. Leurs dendrites apicales, quant à elles,

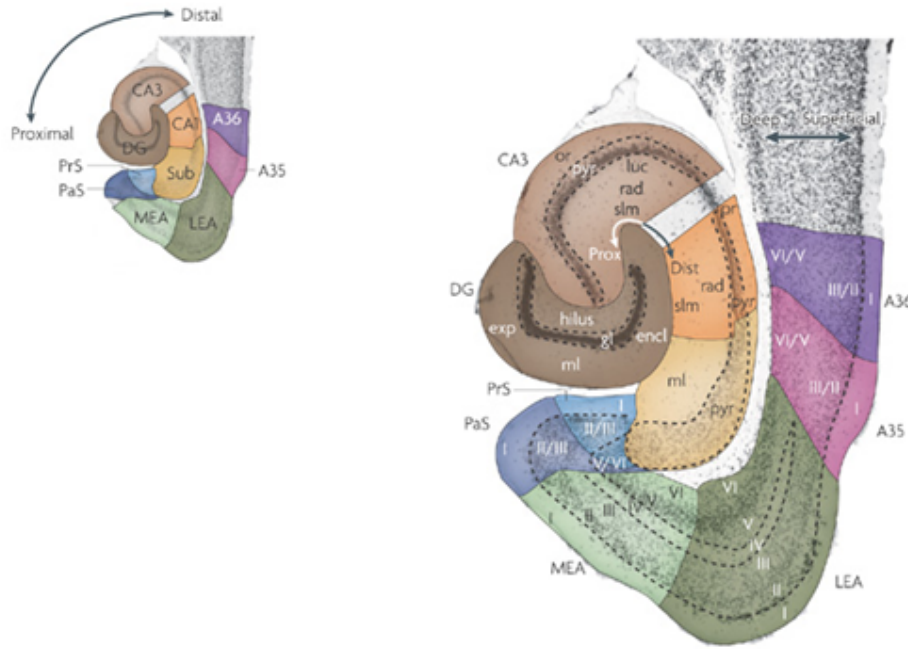
cheminent en premier lieu dans la *stratum radiatum*, située juste en-dessous de la *stratum pyramidale*, puis s'enfoncent dans la *stratum lacunosum moleculare*, la couche la plus profonde de l'hippocampe proprement dit. Chez le rongeur et le primate non-humain, une couche supplémentaire peut être identifiée dans le champ ammonique CA3, la *stratum lucidum*, située entre la *stratum pyramidale* et la *stratum radiatum*, et principalement formée de faisceaux de fibres moussues en provenance du gyrus denté. Cette couche est difficile à mettre en évidence chez l'Homme car les fibres moussues sont présentes en trop grand nombre et traversent la *stratum pyramidale*.

Le **gyrus denté** renferme principalement des cellules granulaires qui donnent leur nom à la couche granulaire. Ces cellules granulaires ont un soma arrondi, une dendrite apicale touffue et des dendrites basales éparses. La couche granulaire du gyrus denté est divisée en deux parties, la couche granulaire supérieure et la couche infragranulaire. Ces deux couches granulaires entourent la couche polymorphe, ou hile, du gyrus denté qui renferme notamment les axones des cellules granulaires appelés fibres moussues. Au-dessus de la couche granulaire supérieure se situe la couche moléculaire du gyrus denté qui renferme les dendrites apicales des cellules granulaires et leurs afférences (*Amaral et al., 2007*).

Le **subiculum** est la principale voie de sortie des informations hippocampiques et est composé de trois strates: une couche de cellules pyramidales en son centre, assise sur une couche fibreuse et surplombée par une couche moléculaire. De plus, le subiculum peut être divisé en deux sous-couches cellulaires: externe ou superficielle (à proximité de la *stratum radiatum*) et interne ou profonde (en regard de la *stratum oriens*).

Figure 35: Représentations schématiques de la formation hippocampique et de la région parahippocampique du cerveau de rat

(D'après van Strien et al., 2009)



Abréviations: A35 et A36: aires de Brodmann correspondant au cortex périrhinal, CA1: cornu ammonis 1, CA2: cornu ammonis 2, CA3: cornu ammonis 3, DG: gyrus denté, dist: distal, dl: partie dorso latérale du cortex entorhinal, gl: couche granulaire, LEA: cortex entorhinal médian, luc: stratum lucidum, MEA: cortex entorhinal latéral, ml: couche moléculaire, or: stratum oriens, PaS: parasubiculum, prox: proximal, PrS: présubiculum, pyr: stratum pyramidale, rad: stratum radiatum, slm: stratum lacunosum moleculare, Sub: subiculum, vm: partie ventro-médiane du cortex entorhinal.

7.1.2. Cortex entorhinal

Historique

Les termes « **cortex entorhinal** » signifient « à l'intérieur du cortex rhinal » et dérivent du fait que cette structure cérébrale est partiellement jointe au sillon rhinal. Ramon y Cajal, dans son étude sur les fondements de l'anatomie du système nerveux datant de 1902, décrit cette partie particulière du lobe temporal postérieur profondément connectée à l'hippocampe et à d'autres structures de la formation hippocampique. Il y suggère que le cortex entorhinal fasse partie du système olfactif impliqué dans le traitement des odeurs.

Organisation anatomique

Chez le rongeur, le cortex entorhinal est divisé en **deux sous-régions: le cortex entorhinal latéral et le cortex entorhinal médian** (*Kerr et al., 2007; Canto et al., 2008a*). Le cortex entorhinal latéral est localisé dans la partie latérale antérieure du cortex entorhinal, tandis que le cortex entorhinal médian est situé dans la partie médiane postérieure du cortex entorhinal (*van Strien et al., 2009*). La séparation du cortex entorhinal en deux sous-régions distinctes repose sur plusieurs critères: les types neuronaux qui les composent, la forme, la taille et le degré de compaction des cellules (*Krieg, 1946*), ainsi que les connexions qui les relient aux autres structures cérébrales (*Witter et al., 2000a, 2000b*).

Le cortex entorhinal, tout comme l'hippocampe, est une structure cérébrale stratifiée, composée de six couches. Les couches I et IV sont relativement dépourvues de neurones. Les neurones présents en plus grand nombre dans le cortex entorhinal et qui constituent la principale source de sortie de cette structure cérébrale en direction d'une multitude de structures corticales et sous corticales, sont les cellules pyramidales et les cellules étoilées (également appelées cellules en éventail dans le cortex entorhinal latéral) (*Canto et al., 2008b*). Ces neurones utilisent principalement le glutamate comme neurotransmetteur excitateur. Les cellules qui bâtissent les connexions intrinsèques locales au sein du cortex entorhinal sont des interneurons qui utilisent principalement l'acide gamma-amino-butyrique (GABA) comme neurotransmetteur inhibiteur.

Le cortex entorhinal joue un rôle central dans l'intégration d'informations sensorielles de différentes natures en des représentations mnésiques plus élaborées (*Eichenbaum et al., 2007; Tsao et al., 2013*). Les entrées corticales ciblent principalement les neurones des couches II et III du cortex entorhinal. Le champ ammonique CA1, le subiculum, et les cortex

cingulaire antérieur, prélimbique, infralimbique et rétrosplénial, ciblent les couches V et VI du cortex entorhinal. Les entrées sous-corticales en provenance de l'amygdale, du septum, du thalamus et du tronc cérébral ont, quant à elles, une distribution diffuse sur le cortex entorhinal. En retour, le cortex entorhinal est à l'origine de connexions corticales réciproques élargies et de projections sous corticales en direction de l'amygdale, du septum, du striatum et du thalamus.

Le cortex entorhinal médian reçoit des entrées véhiculant principalement des informations de nature spatiale en provenance du cortex postrhinal et le cortex entorhinal latéral reçoit des informations liées aux caractéristiques propres d'un objet de la part du cortex périrhinal (*van Strien et al., 2008; Deshmukh and Knierim, 2011; Ranganath and Ritchey, 2012; Knierim et al., 2014*). Les différentes données récoltées par les cortex entorhinaux médian et latéral concordent avec une spécialisation fonctionnelle portée par différents types de neurones (*Eichenbaum and Lipton, 2008; Lipton and Eichenbaum, 2008*). Les cellules de la grille (*Hafting et al., 2005*) qui codent pour la géométrie de l'environnement, siègent préférentiellement dans la couche II et en moindre mesure dans les couches III et V du cortex entorhinal médian. Les cellules de la grille présentes dans les couches III et V s'entremêlent avec les cellules qui codent pour la direction vers laquelle l'animal oriente son regard, les cellules de direction de la tête (*Sargolini et al., 2006*) et avec les cellules qui codent pour les limites de l'environnement, les cellules de bordure (*Savelli et al., 2008; Solstad et al., 2008*). Plus récemment, des cellules qui codent pour la vitesse de déplacement de l'animal ont été mises en évidence dans le cortex entorhinal médian. Les neurones du cortex entorhinal latéral présentent peu de propriétés spatiales (*Hargreaves et al., 2005*) et répondent à des stimuli olfactifs, tactiles et visuels (*Eichenbaum et al., 2007*). Même si le cortex entorhinal est séparé en deux parties fonctionnellement distinctes, les connexions qui relient ses deux parties sont

importantes. Ainsi, les neurones du cortex entorhinal pourraient traiter à la fois des caractéristiques propres de l'objet et de sa position (*Eichenbaum et al., 2007*).

Les fonctions du cortex entorhinal sont modulées par des entrées sous-corticales en provenance du thalamus et des entrées cholinergiques du septum médian et de la bande diagonale de Broca. De hauts niveaux d'acétylcholine fournissent la dynamique appropriée pour faciliter le stockage d'informations, alors que l'abolition des entrées cholinergiques en direction du cortex entorhinal interfère de façon dramatique avec les performances mnésiques chez l'animal (*Hasselmo, 2006*). Ces entrées sous-corticales jouent également un rôle essentiel dans l'émergence d'une activité oscillatoire, un composant essentiel aux fonctions du cortex entorhinal (*Mitchell et al., 1982; Lopes da Silva et al., 1990*).

7.2. Connexions entre le cortex entorhinal et l'hippocampe

Le cortex entorhinal constitue le principal relais d'informations entre le néocortex et l'hippocampe (*Muñoz and Insausti, 2005*). L'hippocampe reçoit la plupart de ses entrées corticales de la part du cortex entorhinal (*Amaral and Witter, 1989; Witter and Amaral, 1991*). En effet, alors que la partie du cortex entorhinal la plus proche de la fissure rhinale se connecte de façon préférentielle avec la partie dorsale (rongeur) ou postérieure (Homme et primate non-humain) de l'hippocampe, la portion du cortex entorhinal plus distale par rapport à la fissure rhinale se connecte à la partie ventrale (rongeur) ou antérieure (Homme et primate non-humain) de l'hippocampe (*Witter et al., 2000a, 2000b*).

Deux circuits distincts participent à la connexion entre le cortex entorhinal et CA1: l'un indirect originaire de la couche II et l'autre direct originaire de la couche III du cortex entorhinal et donnant respectivement naissance aux **circuits tri-synaptique** (couche II du cortex entorhinal → gyrus denté → CA3 → CA1) et **mono-synaptique** (couche III du cortex

entorhinal → CA1 et subiculum). Ces deux circuits influencent différemment l'activité de CA1. Le circuit tri-synaptique semble être relié à l'acquisition de nouvelles informations, alors que le circuit monosynaptique serait plutôt considéré comme renforçateur des informations déjà établies (*Cohen and Squire, 1980*).

Les entrées de l'hippocampe proviennent principalement des couches II et III du cortex entorhinal et empruntent la voie perforante. Cette voie peut être subdivisée en deux systèmes de projection, la voie perforante latérale originaire du cortex entorhinal latéral et la voie perforante médiane issue du cortex entorhinal médian (*Figure 36*).

Les cellules de la couche II du cortex entorhinal projettent vers le gyrus denté, CA3 et CA2. Plus précisément, les cellules de la couche II du cortex entorhinal latéral projettent au tiers supérieur de la couche moléculaire du gyrus denté et à la moitié supérieure de la *stratum lacunosum moleculare* de CA3, alors que les cellules de la couche II du cortex entorhinal médian établissent des connexions avec le tiers central de la couche moléculaire du gyrus denté et la moitié inférieure de la *stratum lacunosum moleculare* de CA3.

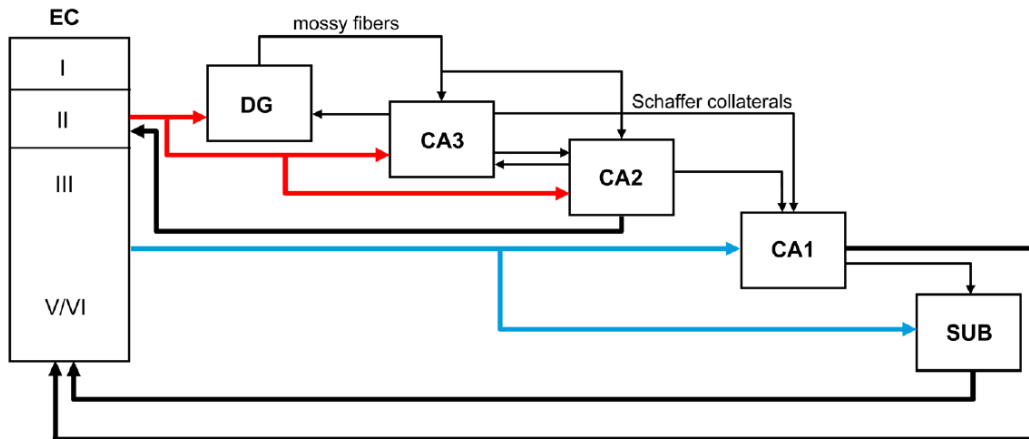
Les cellules de la couche III du cortex entorhinal projettent vers CA1 et le subiculum. Plus précisément, les cellules de la couche III du cortex entorhinal latéral projettent dans la partie distale de CA1 et la partie proximale du subiculum, alors que les cellules de la couche III du cortex entorhinal médian se connectent avec la partie proximale de CA1 et distale du subiculum. Les axones de la couche III du cortex entorhinal forment des synapses sur la portion la plus distale des dendrites apicales des cellules pyramidales de la *stratum lacunosum moleculare* de CA1.

Chez le primate, les neurones de la couche V du cortex entorhinal projettent également vers CA1 et le subiculum, et ceux de la couche VI projettent vers le gyrus denté et CA3.

Cependant, ces deux derniers types de projections apparaissent en moindre quantité en comparaison à celles des couches superficielles (*Witter et al., 2000b*).

Figure 36: Connectique de la formation hippocampique

(D'après Llorens-Martín et al., 2014)



Les axones des neurones granulaires du gyrus denté sont appelés fibres moussues et forment des synapses avec les cellules polymorphes du gyrus denté et avec les neurones pyramidaux du champ ammonique CA3 de l'hippocampe proprement dit. Les cellules pyramidales de CA3 projettent en retour en direction du gyrus denté et représentent également un système afférent majeur vers CA1 à travers les collatérales de Schaffer qui forment des synapses sur les dendrites apicales de la *stratum radiatum* et basales de la *stratum oriens* des neurones pyramidaux de CA1 (*Amaral and Witter, 1989*). De plus, CA3 est le seul champ à contenir des connexions récurrentes. En effet, les connexions majoritaires des neurones de CA3 proviennent de fibres spécifiques de CA3 appelées fibres auto-associatives (*Wilson et al., 2006*). Les cellules pyramidales de CA1 innervent principalement le subiculum et les couches IV et VI du cortex entorhinal. Enfin, les neurones du subiculum, tout comme ceux du présubiculum et du parasubiculum, projettent en direction des couches IV et VI du cortex entorhinal (*Witter, 2007*).

Plus récemment, le champ ammonique CA2 de l'hippocampe proprement dit a été montré comme ayant un rôle important dans la circuiterie hippocampique et les fonctions mnésiques chez la Souris (*Chevalyere and Siegelbaum, 2010; Jones and McHugh, 2011; Cui et al., 2013; Rowland et al., 2013*). Selon ces études, les neurones du gyrus denté et de CA3 projettent également vers CA2, qui en retour se connecte principalement avec CA1. Plus précisément, les axones des cellules pyramidales de CA2 terminent dans la *stratum oriens* et la *stratum radiatum* de CA1. De plus, CA3 et CA2 sont mutuellement connectées (*Kohara et al., 2014*). Finalement, CA2 reçoit des informations de la couche II du cortex entorhinal et projette en retour vers cette même couche, ainsi que vers CA3 et CA1.

7.3. Formation hippocampique et maladie d'Alzheimer

La formation hippocampique, une région cérébrale profondément impliquée dans la mémoire épisodique, est connue pour subir des changements au fil de l'âge et de la progression de la MA. Des études de neuroimagerie ont montré que les premières altérations sont synaptiques et affectent les faisceaux vulnérables de la substance blanche comme la voie perforante. Ces atteintes sont suivies par des dégradations structurales dans la région **transentorhinale**, puis par une neurodégénérescence de l'hippocampe suite à une déafférentation des entrées en provenance du cortex entorhinal (*Leal and Yassa, 2013*).

Le peptide A β et la protéine Tau emprunteraient des connexions anatomiques pour faciliter leur progression (*Lace et al., 2009; Jucker and Walker, 2013*) en privilégiant la voie « transentorhinale ». Les DNFs, qui seraient fortement corrélés avec les symptômes cliniques de la MA, emprunteraient ce chemin afin de se développer en premier lieu dans le cortex entorhinal avant de coloniser l'hippocampe (*Didic et al., 2011*). L'altération de la mémoire épisodique dans les premiers stades de la pathologie corrèle avec l'atteinte du cortex

entorhinal (*Braak and Braak, 1992*). Au sein du cortex entorhinal, la vulnérabilité face à l'émergence de la MA ne serait pas distribuée de façon homogène et diffèrerait entre les cortex entorhinaux latéral et médian (*Khan et al., 2014*). Il semblerait que les changements initiaux de la pathologie apparaissent en premier lieu dans la couche II du cortex entorhinal latéral (*Braak and Braak, 1985*). En effet, la seconde strate du cortex entorhinal latéral serait particulièrement détériorée dès les stades précliniques de la MA et subirait d'importantes dégénérescences neuronales ainsi qu'une perturbation des connexions efférentes qui en émergent. (*Van Hoesen et al., 1991; Gómez-Isla et al., 1996*).

8. Activité oscillatoire

« *Ce qu'aiment les Hommes, ce que tu aimes, ce n'est pas connaître, ce n'est pas savoir, c'est osciller entre deux vérités ou deux mensonges...* »
(Jean Giraudoux)

Les processus cognitifs reposent sur un dialogue entre les structures cérébrales de la formation hippocampique et d'autres structures cérébrales. Ces dialogues requièrent une opération hautement coordonnée de multiples assemblées de neurones distribuées dans des régions cérébrales distinctes. La communication entre ces différentes assemblées neuronales parfois distantes est rendue possible grâce à une activité rythmique et coordonnée de ces populations neuronales qui donne lieu à des **oscillations** (Womelsdorf et al., 2007). Celles-ci peuvent être enregistrées par le biais de diverses techniques telles que l'électroencéphalographie et les potentiels de champs locaux (LFPs pour « *Local Field Potential* » en anglais). Les LFPs dérivent des courants transmembranaires de populations neuronales qui sont périodiquement synchronisées (Einevoll et al., 2013). Les fluctuations rythmiques des potentiels électriques mesurées par ces techniques sont générées par la sommation spatiale de potentiels synaptiques hautement synchronisés ayant lieu dans de larges amas de neurones.

8.1. Différents types d'oscillations cérébrales

Différents types d'oscillations cérébrales peuvent être distingués en électrophysiologie de par leurs plages de fréquence: delta (1 à 4 Hz), thêta (4 à 12 Hz), alpha (8 à 12 Hz) bêta (15 à 30 Hz) et gamma (> 30 Hz). D'un point de vue fonctionnel, chacun de ces rythmes est associé à un état cérébral particulier.

Dans le cadre de ma thèse, je me suis tout particulièrement intéressée à deux types d'oscillations cérébrales, les **oscillations thêta et gamma**, retrouvées au sein du cortex entorhinal et de l'hippocampe (*Buzsáki, 2002; Colgin and Moser, 2010*). Ces rythmes sont en lien étroit avec les processus de mémorisation et fournissent des informations sur les mécanismes impliqués dans la mémoire épisodique (*Fell and Axmacher, 2011*).

8.1.1. Oscillation thêta

L'**oscillation thêta** est présente durant le sommeil paradoxal et l'éveil actif ou attentif. Elle joue un rôle crucial dans les processus d'apprentissage et de mémorisation (*Buzsáki, 2002*) à travers la modulation de la plasticité neuronale au sein de l'hippocampe et l'induction de phénomènes de type LTP, une augmentation durable de l'activité synaptique qui constitue l'un des substrats cellulaires de la mémoire. Le rythme thêta permet de lier des assemblées de cellules au sein d'une même structure et entre différentes régions cérébrales (*Seidenbecher et al., 2003; Adhikari et al., 2010*) car il dresse une fenêtre temporelle propice aux dialogues et aux modifications synaptiques, favorisant ainsi la consolidation et la récupération des souvenirs. L'oscillation thêta est également en lien avec les cellules pyramidales hippocampiques qui codent pour les aspects spatio-temporels de l'environnement (*Huxter et al., 2003*).

Les propriétés de résonance des cellules pyramidales (*Pike et al., 2000; Stark et al., 2013*) et de certaines sous-populations d'interneurones (*Maccaferri and McBain, 1996*) contribuent à l'émergence d'une activité oscillatoire thêta hippocampique. Les interactions locales du réseau, en lien avec une inhibition périsomatique des cellules pyramidales de la *stratum pyramidale* du champ ammonique CA1 (*Soltesz and Deschênes, 1993; Ylinen et al., 1995*) et les entrées excitatrices en provenance de CA3 (*Kocsis et al., 1999; Buzsáki, 2002*),

contribuent à la formation de LFPs hippocampiques intrinsèques. *In vitro*, sur des préparations d'hippocampes intacts, il a été montré l'existence de deux générateurs intrinsèques hippocampiques localisés à l'interface CA1/subiculum et dans CA3 (*Goutagny et al., 2009; Jackson et al., 2014*). Une entrée excitatrice externe en provenance du cortex entorhinal contribue également à la genèse du rythme thêta hippocampique (*Kamondi et al., 1998*). De ce fait, l'oscillation thêta hippocampique est le fruit de l'interaction entre générateurs intrinsèques et extrinsèques (*Colgin, 2013*).

8.1.2. Oscillations gamma

L'**oscillation gamma**, de fréquence comprise entre 30 et 120 Hz, synchronise les potentiels d'action d'assemblées neuronales éparses qui traitent les mêmes informations (*Buzsáki and Wang, 2012*). Le rythme gamma joue un rôle dans de multiples processus cognitifs tels que la perception, l'attention et les processus mnésiques (mémoire de travail, reconnaissance d'objets et de visages) (*Yordanova et al., 1997a, 1997b; Tallon-Baudry et al., 1998; Keil et al., 1999; Senkowski and Herrmann, 2002, 2002; Debener et al., 2003; Busch et al., 2004; Gruber et al., 2004a, 2004b; Müller and Keil, 2004; Busch et al., 2006a, 2006b*).

In vivo, le champ ammonique CA1 de l'hippocampe proprement dit présente trois types d'oscillations gamma qui peuvent être classées sur la base de la plage de fréquence avec laquelle elles oscillent. L'**oscillation gamma lente (SG** pour « *Slow Gamma* » en anglais) de fréquence 30-80 Hz est originaire du champ CA3 et se propage le long des collatérales de Schaffer jusqu'à la *stratum radiatum* de CA1 (*Csicsvari and Dupret, 2014*). Au sein du cortex entorhinal médian, une **oscillation gamma rapide (FG** pour « *Fast Gamma* » en anglais) de fréquence 60-120 Hz est générée et se propage jusqu'à la *stratum lacunosum moleculare* de CA1 (*Colgin et al., 2009*). Ces deux types d'oscillations gamma, lente et rapide, peuvent

également être enregistrés dans la *stratum pyramidale* de CA1. Plus récemment, un troisième type d'oscillation gamma a été mis en évidence et peut être généré intrinsèquement dans la *stratum pyramidale* de CA1 (*Schomburg et al., 2014*). Ces oscillations gamma générées localement ont une fréquence supérieure à 100 Hz et sont similaires à celles venant du cortex entorhinal médian. Cependant, elles adoptent un profil spatio-temporel différent, suggérant la présence d'un générateur intrinsèque d'oscillations gamma au sein de CA1 (*Butler et al., 2016*). Ce générateur local serait indépendant de l'activité d'autres régions cérébrales, soulignant le fait que le champ ammonique CA1 est capable de produire des oscillations gamma à lui seul (*Butler et al., 2016*).

Des préparations *in vitro* sont utilisées afin d'en apprendre davantage sur le mécanisme d'action des générateurs des oscillations hippocampiques (*Butler and Paulsen, 2015*). Les oscillations gamma du champ ammonique CA3 peuvent être induites sur des coupes hippocampiques par application d'un agoniste cholinergique, le carbachol (*Fisahn et al., 1998*), et celles du cortex entorhinal médian peuvent être induites par la stimulation optogénétique des cellules étoilées de cette structure cérébrale (*Pastoll et al., 2013*). Dans le champ CA1, une forte excitation induite par une stimulation électrique tétanique (*Whittington et al., 1995*), ou de hautes concentrations de kaïnate (*Traub et al., 2003*), peuvent donner lieu à des oscillations gamma locales. Plus récemment, il a été montré que lorsque les connexions entre CA1 et CA3 sont rompues, le carbachol induirait des oscillations gamma dans CA1 (*Pietersen et al., 2014*).

8.2. Couplage thêta-gamma

Selon la théorie de Hebb, « les neurones qui déchargent en même temps renforcent leurs connexions ». Si l'on suit son idée, la synchronie des oscillations qui permet à des

neurones de décharger dans la même fenêtre temporelle, serait donc nécessaire à la formation d'une trace mnésique (*Fell and Axmacher, 2011*). Les activités oscillatoires lentes et rapides ne sont pas indépendantes et interagissent entre elles, la phase des oscillations lentes (rythme thêta) modulant l'amplitude des oscillations plus rapides (rythme gamma) (*Buzsáki et al., 1983*). Ce phénomène, connu sous le nom de « **couplage thêta-gamma** », contrôle finement l'activité neuronale et est positivement corrélé aux processus cognitifs chez l'Homme (*Canolty et al., 2006; Händel and Haarmeier, 2009; Axmacher et al., 2010a, 2010b, 2010c, 2010d*), le primate (*Canolty et al., 2010*), le Rat (*Tort et al., 2008, 2009*) et la Souris (*Wulff et al., 2009*). Plus spécifiquement, il est supposé que le couplage thêta-gamma permettrait à des régions cérébrales éloignées d'être synchronisées afin de pouvoir communiquer. Ainsi, la synchronisation des fréquences thêta et gamma hippocampiques servirait à lier différents éléments de la mémoire épisodique (*Colgin, 2015*).

8.3. Balance excitation / inhibition

L'activité optimale des réseaux corticaux dépend d'un équilibre finement régulé entre l'excitation synaptique des neurones pyramidaux et leur inhibition assurée par une vaste diversité d'interneurones inhibiteurs. Ce parfait équilibre entre excitation et inhibition est fondamental au développement et au fonctionnement du cerveau (*Scheyltjens and Arckens, 2016*). La dynamique d'interaction entre neurones excitateurs et inhibiteurs permet au cerveau de s'adapter et de répondre aux indices en provenance de l'environnement. En rompant l'excitabilité corticale, les interneurones inhibiteurs fournissent une précision temporelle aux décharges corticales, augmentent ainsi la qualité des entrées sensorielles (*McBain and Fisahn, 2001; Whittington and Traub, 2003*). L'inhibition est d'une grande importance pour assurer la plasticité cérébrale lors du développement (*Nys et al., 2015*) et à l'âge adulte (*Bolognini et al., 2013*). Un déséquilibre dans la balance excitation / inhibition est associé à des pathologies

neurologiques comme l'épilepsie (*McBain and Fisahn, 2001*) et peut sévèrement freiner le fonctionnement normal du cerveau à tel point que cela peut engendrer des déficits cognitifs (*Fernandez et al., 2007; Cramer and Galdzicki, 2012*).

8.4. Interneurones parvalbumine et somatostatine

Au sein de la formation hippocampique, il existe deux classes principales de neurones, les neurones de projection et les interneurones. Les neurones de projection sont principalement excitateurs (glutamatergiques) et incluent, les cellules pyramidales des champs ammoniques CA de l'hippocampe proprement dit, les cellules granulaires du gyrus denté et les cellules moussues du hile du gyrus denté. Les interneurones, quant à eux, sont principalement inhibiteurs (GABAergiques) et ancrés dans un circuit local. Néanmoins, il existe de petites populations de neurones GABAergiques de projection (*Rockland and Defelipe, 2012*). De plus, les interneurones inhibiteurs n'ont pas uniquement pour cible les cellules pyramidales mais également d'autres interneurones (*Beierlein et al., 2003; Pfeffer et al., 2013; Karnani et al., 2016a, 2016b*). Les interneurones inhibiteurs sont minoritaires (20%) en comparaison à l'abondante population de cellules excitatrices (80%), cependant ils présentent une diversité beaucoup plus riche (*Gonchar et al., 2007*). Ces sous-populations d'interneurones inhibiteurs peuvent être divisées sur la base de leurs propriétés électrophysiologiques et neurochimiques, de leurs diverses morphologies axonales et dendritiques et des cibles avec lesquelles elles font synapse, soulignant de ce fait leurs rôles fonctionnels distincts dans les processus cérébraux (*Markram et al., 2004; Burkhalter, 2008; Druga, 2009; Rudy et al., 2011, 2011; Casale et al., 2015*).

Les interneurones GABAergiques sont positionnés au centre des interactions entre générateurs intrinsèques et extrinsèques propices à la genèse d'une activité oscillatoire. Deux

sous-populations d'interneurones sont considérées comme critiques dans la formation des oscillations thêta et gamma, les interneurones exprimant une protéine de liaison au calcium, la **parvalbumine** (PV) et ceux exprimant le neuropeptide **somatostatine** (SOM).

Les **interneurones PV-positifs** englobent 40% des interneurones du néocortex. Ces interneurones PV adoptent une morphologie en panier ou en chandelier. Les cellules en panier ciblent le soma et les dendrites proximales des neurones pyramidaux. Les cellules en chandelier, quant à elles, présentent une ramification axonale étendue et leurs terminaisons ciblent principalement les dendrites distales et le segment initial de l'axone des cellules pyramidales (*Somogyi and Klausberger, 2005; Klausberger and Somogyi, 2008*) (Figure 37). D'un point de vue électrophysiologique, ces deux types d'interneurones PV-positifs ont des potentiels d'action rapides (*Kawaguchi, 1993*) et jouent un rôle crucial dans la genèse des oscillations thêta (*Cobb et al., 1995; Ylinen et al., 1995; Stark et al., 2013; Amilhon et al., 2015*) et gamma (*Cardin et al., 2009; Sohal et al., 2009*) hippocampiques *in vivo*.

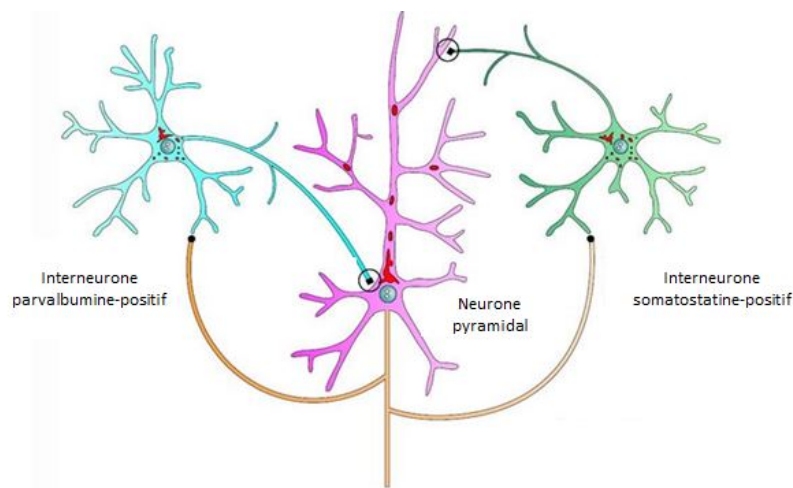
Les **interneurones SOM-positifs** englobent quant à eux 30% des interneurones du néocortex. Ces interneurones SOM ont une morphologie fusiforme avec de multiples dendrites ramifiés, ou polygonale avec des dendrites peu nombreux et courts (cellules de Martinotti). Ces interneurones ciblent les dendrites distales des cellules pyramidales logées dans la *stratum oriens* et la *stratum lacunosum moleculare* de l'hippocampe (*Somogyi and Klausberger, 2005; Klausberger and Somogyi, 2008*) (Figure 37). Ils n'ont pas les mêmes propriétés de décharge que les interneurones PV, probablement dû au fait que ces deux types d'interneurones ne reçoivent pas les mêmes entrées excitatrices. En effet, les interneurones PV reçoivent de plus grands potentiels post synaptiques excitateurs (EPSPs) en comparaison aux interneurones SOM. L'amplitude des potentiels post synaptiques inhibiteurs (IPSPs), quant à elle, ne diffère pas (*Huh et al., 2016*). Seule une portion des interneurones SOM-positifs adopte une conductance membranaire avec des propriétés de résonance à la

fréquence thêta (*Maccaferri and McBain, 1996; Pike et al., 2000*). Leurs potentiels d'action sont alors en phase avec les oscillations thêta *in vivo* (*Varga et al., 2012*).

Sur la base de leurs propriétés morphologiques et électrophysiologiques, les interneurons PV et SOM sembleraient donc idéalement positionnés pour être essentiels à la genèse des oscillations thêta et gamma hippocampiques. De manière intéressante, certaines études mettent en évidence une altération des interneurons PV (*Brady and Mufson, 1997*) et SOM (*Epelbaum et al., 1994; Tallent, 2007*) chez les patients affectés par la MA.

Figure 37: Interneurones parvalbumine et somatostatine et leurs projections sur un neurone pyramidal excitateur

(D'après Südhof, 2008)



8.5. Activité oscillatoire et maladie d'Alzheimer

Etant donné le rôle crucial de l'activité oscillatoire dans les processus cognitifs tels que la mémoire, de nombreuses études se sont intéressées de plus près à son rôle chez les patients et dans les modèles animaux de la MA. L'**altération des réseaux cérébraux**, qui découle sur des **problèmes de l'activité oscillatoire**, est mise en évidence **dans la MA** (*Goutagny and Krantic, 2013*).

8.5.1. Activité oscillatoire et maladie d'Alzheimer: chez l'Homme

Comparativement à des individus sains du même âge, les patients MCI et ceux affectés par la MA présentent une augmentation de la puissance des oscillations lentes (delta et thêta) associée à une diminution de la puissance des oscillations rapides (alpha, bêta et gamma) (*van der Hiele et al., 2007a, 2007b; Czigler et al., 2008; Moretti et al., 2010*). L'amplitude relative du rythme thêta est proposée comme marqueur de la pathologie, car elle permet la classification correcte de 85% des sujets MCI, en faisant la distinction entre ceux qui vont progresser vers une MA et ceux qui vont rester stables (*Jelic et al., 2000; Jelic and Nordberg, 2000*). De plus, l'augmentation de la puissance de l'oscillation thêta est déjà présente chez les sujets sept ans avant le déclin vers le stade MCI (*Prichep et al., 2006*).

L'activité oscillatoire peut être utilisée pour l'analyse des synchronisations neuronales locales, de la connectivité cortico-corticale et de la cohérence des oscillations (*Rossini et al., 2007*). Dans une revue récente, notre équipe de recherche a proposé l'idée que l'altération précoce de l'activité oscillatoire cérébrale permettrait un diagnostic précoce de la MA (*Hamm et al., 2015*). L'enregistrement électroencéphalographique de ces oscillations constituerait une méthode d'analyse facile d'application, peu onéreuse et moins invasive pour les patients, en comparaison aux dosages dans le LCR par exemple. Ces enregistrements, couplés à des tâches servant à évaluer la mémoire de navigation spatiale, permettraient ainsi l'étude simultanée de l'activité oscillatoire et des performances cognitives des sujets (*Lithfous et al., 2013, 2015*).

8.5.2. Activité oscillatoire et maladie d'Alzheimer: chez le rongeur

Les études chez les modèles animaux de la MA fournissent une contribution essentielle dans la compréhension des mécanismes sous-jacents aux motifs anormaux de l'activité oscillatoire dans la pathologie amyloïde.

L'activité oscillatoire peut être mesurée chez le rongeur anesthésié (*Xu et al., 2015*). Les oscillations thêta peuvent être enregistrées sous anesthésie à l'uréthane de façon spontanée, ou après une stimulation sensorielle (pincement de la queue ou de la patte) ou électrique du tronc cérébral et du noyau *pontis oralis* (*Bland and Whishaw, 1976*). Avec une telle approche expérimentale, il a été montré qu'un modèle murin de la MA, la souris APP/PS1, présente une diminution âge-dépendante de l'activité oscillatoire thêta hippocampique corrélant avec le nombre de plaques amyloïdes (*Scott et al., 2012*). Cependant, sous anesthésie à l'uréthane, les oscillations thêta hippocampiques sont exclusivement de type II (sensibles à l'atropine) et non de type I (résistantes à l'atropine) (*Kramis et al., 1975*).

Pour étudier à la fois les oscillations thêta de types I et II chez les modèles animaux de la MA, des enregistrements sur l'animal éveillé et libre de ses mouvements doivent être envisagés, notamment durant la réalisation de tâches comportementales. Ainsi, il a été montré chez le rongeur, comme chez l'Homme, que les représentations spatiales sont en lien étroit avec la modulation des oscillations thêta et du couplage thêta-gamma (*Bott et al., 2015*). De manière intéressante, dans un autre modèle murin transgénique de la MA, la souris Tg5xFAD, une diminution des fréquences thêta et gamma précède l'altération des performances d'apprentissage dans une tâche de navigation spatiale (*Schneider et al., 2014*).

9. Modèles animaux

Pour des raisons éthiques évidentes les études cliniques chez l'Homme sont limitées et poussent à l'utilisation de **modèles animaux**. Un modèle animal correspond à une représentation expérimentale simplifiée, mais pertinente et utile, de processus normaux ou pathologiques du vivant qui s'expriment de manière similaire chez l'Homme, dans des conditions contrôlées en laboratoire. Le modèle animal idéal se doit de refléter l'ensemble des phénotypes d'une maladie et permet d'appréhender différentes hypothèses portant sur divers aspects encore méconnus d'une pathologie. Si le modèle animal est valide et présente des similitudes génétiques, biochimiques, physiologiques, anatomiques et morphologiques, ainsi que des symptômes comparables à ceux observés chez l'Homme, les données peuvent en partie être transposables. La validité d'un modèle animal, pour une extrapolation des résultats à l'Homme, dépend du choix raisonné et de la bonne connaissance du modèle sélectionné.

Les **critères de validité** d'un modèle animal sont les suivants: l'**isomorphisme** (symptômes identiques à l'Homme), l'**homologie** (étiologie identique à l'Homme) et la **prédictivité** (réponse aux traitements similaire à celle de la pathologie humaine) (*Van Dam and De Deyn, 2006 ; Varga et al., 2010*). Un bon modèle animal doit à la fois remplir les critères de validité interne (randomisation, évaluation à l'aveugle, fond génétique, âge, genre, hygiène, taille des échantillons, statistiques) et externe (les modèles prédisent ce qu'ils modélisent, recours à plusieurs modèles animaux, transférabilité et généralisation des observations) (*Jucker, 2010*).

Cependant, les modèles animaux ont tout de même des limites dans la mesure où la connaissance des causes de l'affection humaine est souvent méconnue. La comparaison à l'Homme est alors rendue délicate et l'analogie des symptômes et des réponses aux

traitements difficile à établir, notamment dans la MA. Il est donc intéressant d'avoir recours à différents modèles et de comparer les résultats obtenus.

9.1. Modèles animaux de la maladie d'Alzheimer

Aucun modèle animal ne reproduit à l'identique l'ensemble du panel symptomatologique de la MA (*Ashe and Zahs, 2010*). Le **modèle animal idéal de la MA** devrait refléter l'ensemble des phénotypes de cette pathologie c'est-à-dire des atteintes: moléculaires (amyloïdopathie et tauopathie), cellulaires (pertes neuronales et réactions gliales), physiologiques (dysfonctionnements synaptiques) et comportementales (troubles cognitifs). Un tel modèle permettrait ainsi de mieux comprendre la MA dans l'espoir que celle-ci soit diagnostiquée en amont et que des traitements plus appropriés et efficaces puissent se développer. Les modèles animaux de la MA peuvent être **spontanés** ou **génétiquement modifiés** (*Van Dam and De Deyn, 2006*).

9.1.1. Modèles spontanés de la maladie d'Alzheimer: l'animal âgé

Les **modèles spontanés de la MA** développent leur condition pathologique sans manipulation expérimentale. Chez l'**animal âgé**, il est possible de retrouver certaines caractéristiques pathologiques de la MA générées de manière spontanée comme des dépôts amyloïdes, des protéines Tau anormalement hyperphosphorylées, des DNFs, des atteintes neuronales cortico-limbiques, des troubles des systèmes de neurotransmission (acétylcholine et monoamines) et des déficits cognitifs. Certaines caractéristiques pathologiques de la MA peuvent être observées de manière spontanée chez les rongeurs comme le dègue du Chili (*Tarragon et al., 2013*), les chats (*Head et al., 2005*), les chiens (*Cummings et al., 1996*), les chèvres, les moutons (*Braak and Braak, 1994*), les ours (*Uchida et al., 1995*) et quelques

espèces de primates (*Gearing et al., 1994, 1997; Sani et al., 2003*). Cependant, la longue attente avant la survenue des déficits dans ces modèles, leur disponibilité et leur bien être en laboratoire peut poser problème et représente un coût considérable.

Tableau 2: *Quelques exemples de modèles animaux âgés qui développent spontanément certaines caractéristiques de la maladie d'Alzheimer*

Modèle animal	Ressemblances avec la MA		Apport à la recherche	Désavantages
	Physiopathologie	Comportement		
Rongeur âgé	Altérations morphologiques Diminution de la fonction cholinergique et d'autres neurotransmetteurs	Altérations comportementales Déclin cognitif (attention, apprentissage et mémoire)	Discrimination entre normal et pathologique Mécanismes neuronaux à l'origine des déficits cognitifs	Pas de marqueurs histologiques de MA (plaques séniles et DNFs)
Modèle murin de sénescence accélérée (SAM)	Altération progressive de l'expression des gènes et des protéines Amyloïdopathie	Altérations comportementales Déclin cognitif (apprentissage et mémoire)		Pathologie amyloïde limitée Pas de DNFs
Primate non-humain (<i>Microcebus murinus</i>)	Plaques amyloïdes Protéines Tau anormalement phosphorylées DNFs Présence d'un homologue de l'allèle $\epsilon 4$ de l'ApoE Diminution de la neurotransmission cholinergique et monoaminergique	Altérations comportementales Déclin cognitif (apprentissage et mémoire)		Hébergement en laboratoire et coût

Peu de rongeurs âgés développent de manière spontanée des phénotypes pathologiques de la MA. Cependant, leur utilisation est motivée par le fait de découvrir la limite entre les processus de vieillissement normal et pathologique. Dans cette optique, des modèles murins de sénescence accélérée (SAM) ont été créés dans les années 1980s. L'un de ces modèles, le modèle SAM8, présente des déficits d'apprentissage et de mémoire liés à l'âge (*Butterfield and Poon, 2005*).

9.1.2. Modèles transgéniques de la maladie d'Alzheimer

Pour une meilleure compréhension des formes FAD, des **modèles murins transgéniques** ont été construits. Ces derniers sont générés par des techniques de transgénèse qui consistent à introduire un gène étranger, le transgène, dans un organisme vivant. Ce transgène code pour une protéine qui peut conférer une nouvelle propriété à l'organisme et se transmettre à la descendance.

La modélisation de la MA dans des modèles murins transgéniques a commencé à se développer dans les années 1990s. Basés sur l'hypothèse amyloïde, les premiers modèles transgéniques des FAD ont été construits sur la base de mutations du gène de l'APP humaine (*hAPP*), dû au fait que ce gène est le précurseur du peptide A β et qu'il est aussi la cible de nombreuses mutations responsables des formes FAD à début précoce.

La souris PDAPP (*Games et al., 1995*), développée en 1995, représente le premier modèle murin transgénique de la MA. Cette souris possède une mutation du gène *hAPP* (mutation Indiana: V717F) sous le contrôle du promoteur du facteur de croissance β dérivé des plaquettes humaines (PDGF β). Elle présente des altérations de la mémoire spatiale dans un labyrinthe radial à l'âge de trois mois et des atteintes de la mémoire de reconnaissance dans une tâche de reconnaissance d'objet à l'âge de six mois (*Dodart et al., 1999*). La plupart

des perturbations cognitives de ce modèle apparaissent avant l'émergence des plaques amyloïdes à l'âge d'environ six mois. Ce modèle développe également des neurites dystrophiques, des réactions inflammatoires (astroglie et microglie), ainsi qu'une perte de la densité dendritique et synaptique dans l'hippocampe (*Games et al., 1995*).

Les mutations Indiana, London et Florida du gène *hAPP* influencent les propriétés de clivage du complexe γ -secrétase. A titre d'exemple, le modèle murin transgénique APP London possède une mutation du gène *hAPP* (mutation London: V717I) sous le contrôle du promoteur Thy1. Dès l'âge de six mois, des déficits de mémoire spatiale en piscine de Morris sont mis en évidence chez ce modèle. A l'âge de 10 mois, cette souris développe des plaques amyloïdes dans le subiculum qui se propagent ensuite au cortex frontal. Des dépôts amyloïdes sont fréquemment trouvés dans l'hippocampe. Ce modèle développe également des neurites dystrophiques renfermant la protéine Tau anormalement hyperphosphorylée, mais pas de DNFs (*Moechars et al., 1999a, 1999b*), une inflammation et une diminution du ratio $A\beta_{1-42}/A\beta_{1-40}$ à l'âge de 15 mois.

L'activité de la β -secrétase est influencée chez plusieurs modèles murins transgéniques de la MA, notamment par la mutation Swedish du gène *hAPP*. Chez la souris APP Swedish Tg2576, l'activité de la β -secrétase est influencée par une mutation Swedish (KM670/671NL) sous le contrôle du promoteur de la protéine prion de hamster (hPrP) (*Hsiao et al., 1996; Hsiao, 1998*). Ce modèle développe des déficits de mémoire entre six et sept mois (*Yassine et al., 2013*), avant l'apparition des plaques amyloïdes entre 11 et 13 mois (*Hsiao et al., 1996; Hsiao, 1998*). Cette souris ne développe pas de DNFs, ni de pertes neuronales (*Irizarry et al., 1997*). Une perte d'épines dendritiques est mise en évidence à l'âge de quatre mois et demi dans le champ ammonique CA1 de l'hippocampe (*Lanz et al., 2003*). Des modifications de la plasticité synaptique sont également détectées dès l'âge de cinq mois dont une diminution de la LTP dans le gyrus denté (*Jacobsen et al., 2006*). L'un des premiers

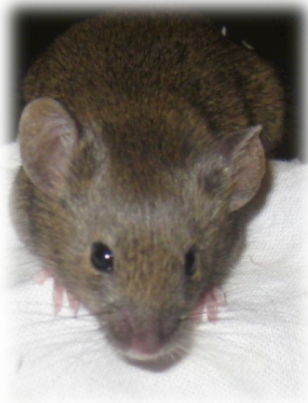
signes de déficience chez ce modèle serait l'hyperexcitabilité neuronale à cinq semaines (*Kam et al., 2016*). Un autre modèle murin transgénique de la MA, la souris APP Swedish 23 (*Sturchler-Pierrat et al., 1997*), développe des déficits de mémoire spatiale dès l'âge de trois mois qui s'accroissent avec l'âge (*Kelly et al., 2003; Van Dam et al., 2003*) et des dépôts amyloïdes à l'âge de six mois sous le contrôle du promoteur Thy-1. Des plaques amyloïdes augmentent ensuite en taille et en nombre avec l'âge, occupant 25% du néocortex et de l'hippocampe à 24 mois. Ces plaques sont entourées par des glioses astrocytaire et microgiale et par des neurites dystrophiques renfermant la protéine Tau, mais les DNFs ne sont pas mises en évidence. De plus, une perte neuronale se produit dans le champ ammonique CA1 de l'hippocampe proprement dit.

La découverte de formes FAD dans les gènes des PS a ouvert la voie vers la construction de modèles murins transgéniques pour *PSEN1* et *PSEN2* et pour des modèles combinés *hAPP/PSEN*. En outre, des souris qui développent à la fois une amyloïdopathie (augmentation des peptides A β et des plaques amyloïdes) et une tauopathie (augmentation de l'hyperphosphorylation pathologique de la protéine Tau et des DNFs), accompagnées d'un déclin cognitif, ont également été générées, ainsi que des modèles murins triple-transgéniques qui présentent ces lésions dans les régions cérébrales particulièrement atteintes dans la MA comme l'hippocampe (souris 5xFAD ou hAPP/PS1/Tau) (*Oddo et al., 2003a, 2003b*).

Même si les formes FAD englobent seulement un faible pourcentage des patients, les modèles murins transgéniques de la MA, qui expriment des mutations sur les gènes affectés chez l'Homme, comme le gène *hAPP*, sont cruciaux pour la compréhension de la pathologie et la découverte de nouvelles thérapies.

9.2. Modèle murin transgénique TgCRND8: mon modèle d'étude

9.2.1. Description du modèle TgCRND8



Le **modèle murin TgCRND8**, également appelé APP Swedish/Indiana CRND8, correspond à des souris transgéniques créées au *Centre de la Recherche pour les maladies NeuroDégénératives* de l'*Université de Toronto* en 2001 (*Chishti et al., 2001*). Ce modèle surexprime le transgène de la *hAPP* contenant 695 acides aminés (*hAPP₆₉₅*), la forme de l'APP la plus répandue dans un cerveau humain. La *hAPP₆₉₅* exogène a un niveau d'expression environ cinq fois supérieur à celui de l'APP murine endogène. L'ADN complémentaire (ADNc) de la *hAPP₆₉₅* subit deux types de mutations, la Swedish (APP KM670/671NL) et l'Indiana (APP V717F), pour atteindre à la fois les sites de clivage des secrétases β et γ respectivement, et ainsi favoriser la voie de clivage amyloïdogénique de l'APP sous le contrôle du promoteur hPrP du hamster de Syrie. Ce dernier permet une expression ubiquitaire du transgène, en grande majorité dans le SNC (cerveau et moelle épinière) et en moindre mesure dans les tissus périphériques, mais il n'est pas spécifique des neurones (*Dickson, 2004*).

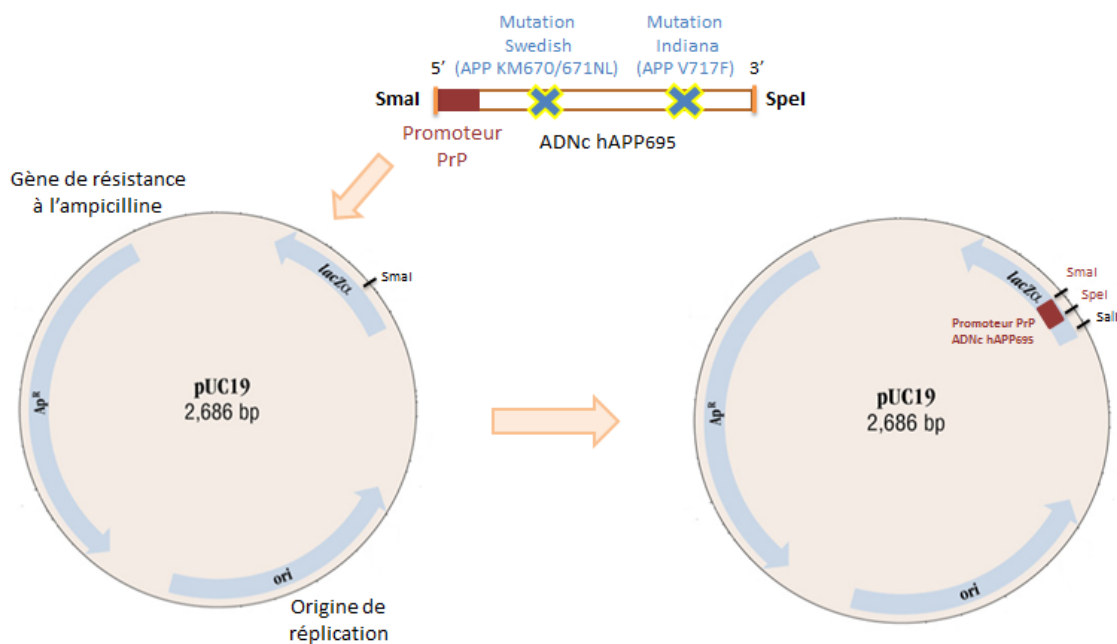
9.2.2. Construction génétique du modèle TgCRND8

Dans le but de **construire le modèle murin TgCRND8**, le fragment d'ADNc de la *hAPP₆₉₅* a tout d'abord été inséré dans un plasmide pUC19 *via* le site de restriction SmaI dans la cassette de clonage β -galactosidase (LacZ). Une fois inséré dans le plasmide pUC19, le site SmaI a subi une mutagenèse pour devenir un site Sall. L'ADNc a ensuite été excisé du plasmide pUC19 *via* Sall et introduit dans un vecteur pBR322 dans le site de restriction Sall. Cette étape a permis d'éliminer le polylinker présent dans le plasmide pUC19 et contenant des

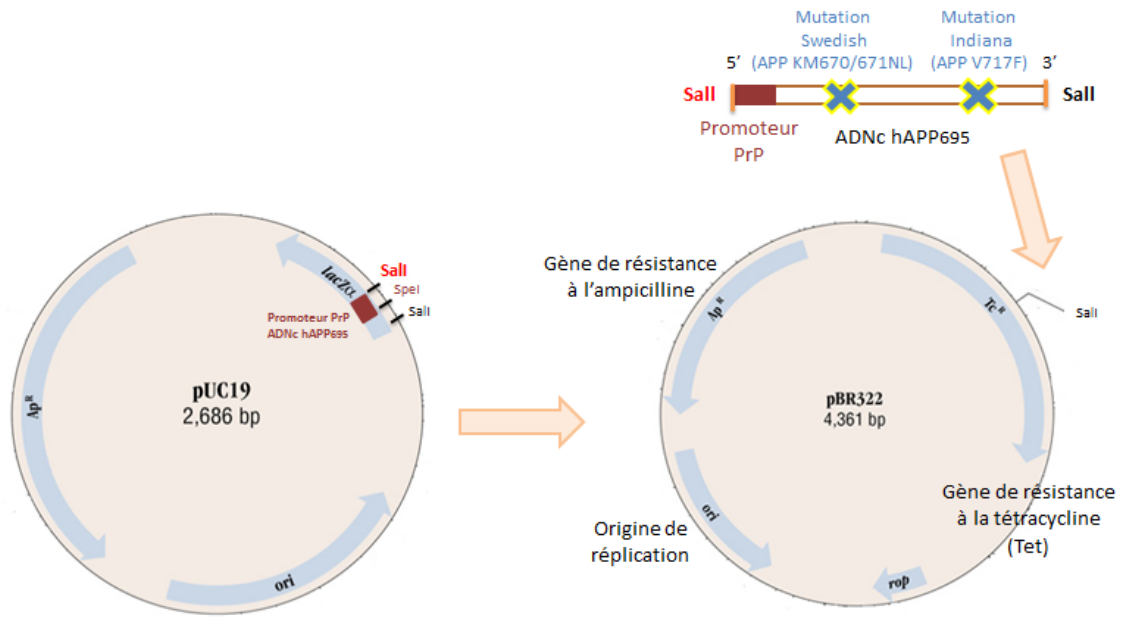
sites de restriction potentiellement gênants pour les étapes suivantes de la construction génétique. Puis, l'ADNc a été excisé du vecteur pBR322 pour être inséré dans le site de restriction Sall d'un cosmide Cos.Tet. Le fragment a ensuite été excisé entre deux sites NotI avant d'être injecté dans les ovocytes d'une femelle pseudo-gestante (Figure 38).

Le fond génétique utilisé est hybride et provient du croisement entre souris C57BL/6J et C3H/He. Les souris C3H/He confèrent une bonne résistance face aux deux mutations du transgène *hAPP*, permettant ainsi de diminuer le taux de mortalité des souris TgCRND8. Les souris C57BL/6J, quant à elles, sont classiquement utilisées pour accomplir des tâches comportementales servant à évaluer la mémoire.

Figure 38: Construction génétique du modèle murin transgénique TgCRND8



1. Insertion du fragment d'intérêt

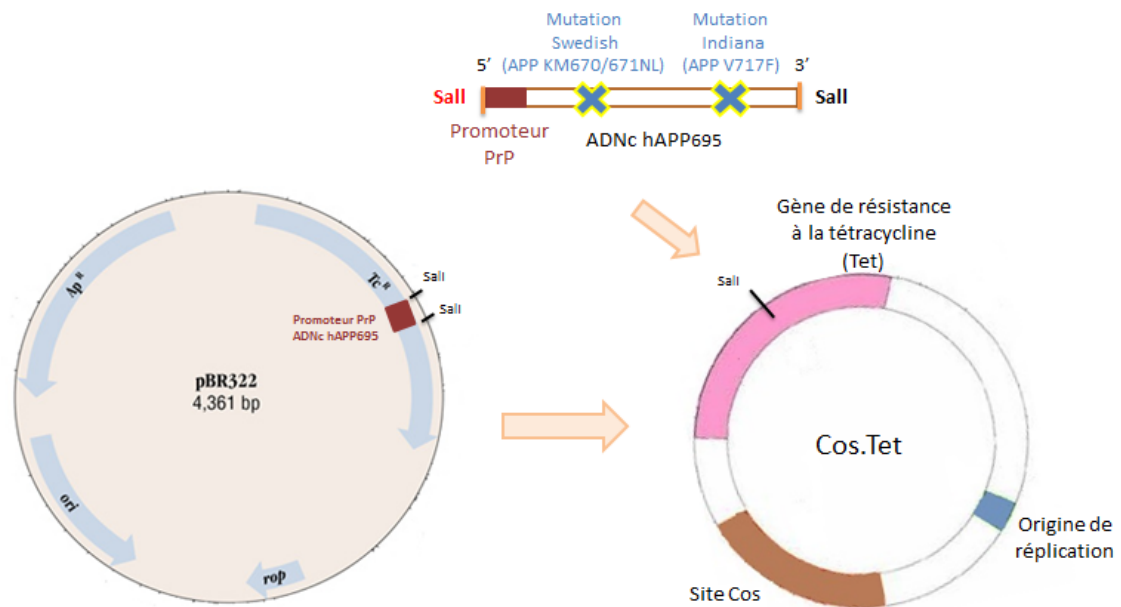


2. Mutagenèse de *SmaI* en *Sall*

3. Excision du fragment entre les deux sites de restriction *Sall*

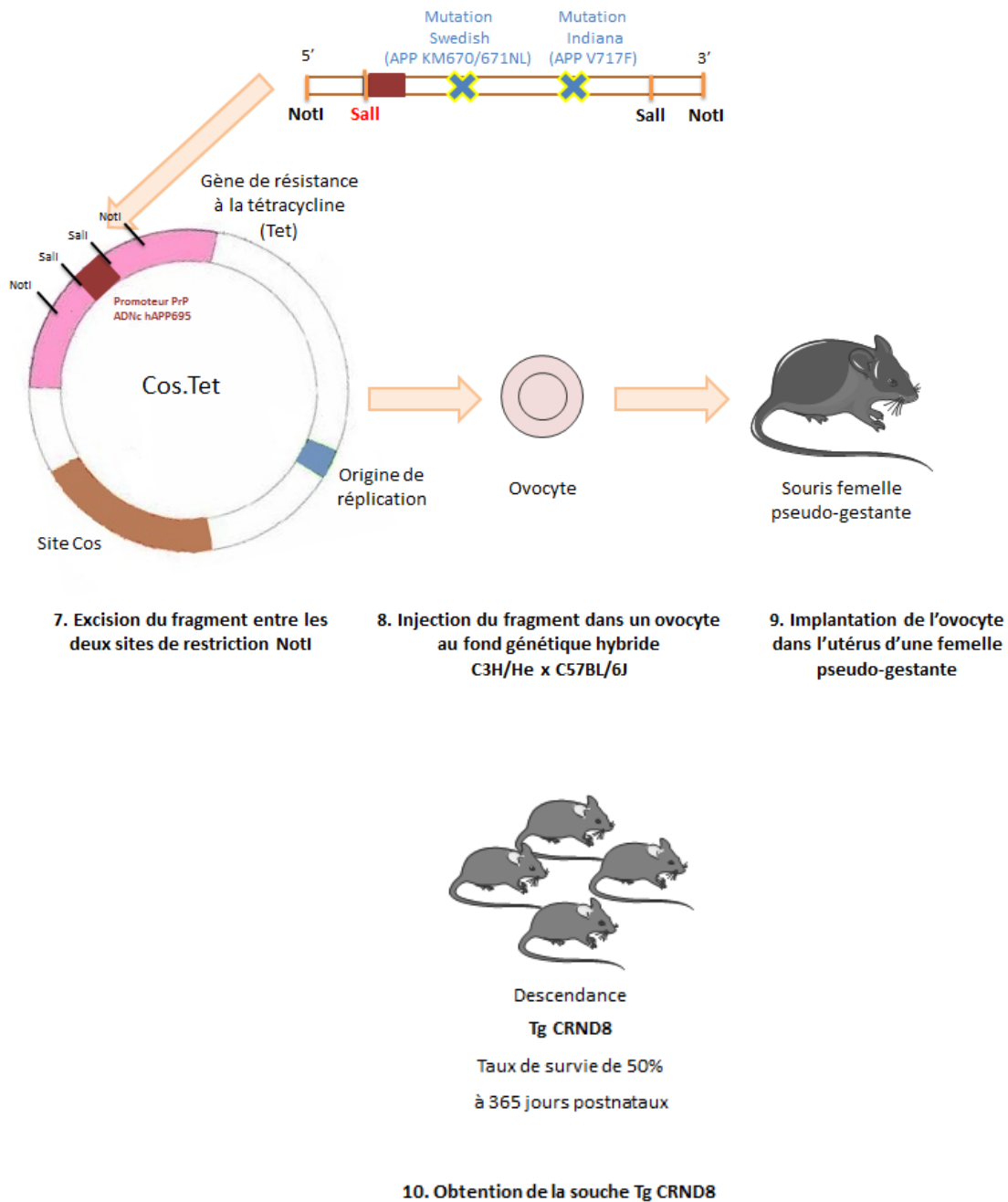
4. Insertion du fragment dans un plasmide pBR322

et élimination du polylinker



5. Excision du fragment entre les deux sites de restriction *Sall*

6. Insertion du fragment dans un cosmide (Cos)



Les courbes de survie des souris TgCRND8 dépendent de leur fond génétique. Le taux de survie avec le fond génétique hybride C57BL/6J X C3H/He est plus élevé car 50% des souris survivent jusqu'à l'âge postnatal de 365 jours. En revanche, les souris issues des fonds génétiques (C3H/C57/129SvEv/Tac) X (129SvEV/Tac) et (FVB) X (C3H/C57) ont un taux de mortalité élevé, avec seulement 25% et 17% de survie respectivement à l'âge de 365 jours postnatals (*Chishti et al., 2001*).

9.2.3. Caractérisation physiopathologique du modèle TgCRND8

Amyloïdopathie

Aux âges précoces d'un et de deux mois, le modèle murin transgénique TgCRND8 exprime de très faibles niveaux d'A β ₁₋₄₀ et d'A β ₁₋₄₂ dans l'hippocampe, niveaux qui sont à la limite de détection par les techniques de dosage ELISA pourtant plus sensibles que le Western blot (*Goutagny et al., 2013*). Ces niveaux d'A β commencent à augmenter après l'âge de deux mois, le niveau d'A β ₁₋₄₂ étant toujours plus élevé que celui d'A β ₁₋₄₀ quel que soit l'âge (*Goutagny et al., 2013*). Dès l'âge de trois mois, ces souris développent déjà des dépôts amyloïdes, puis des plaques amyloïdes à cœur dense à l'âge de cinq mois (*Chishti et al., 2001*). Des neurites dystrophiques sont également observées (*Woodhouse et al., 2009*). Les dépôts amyloïdes progressent avec l'âge et finissent par s'étendre à tout le cerveau. Ces derniers apparaissent en premier lieu dans le subiculum, l'amygdale et le cortex frontal, puis s'étendent au gyrus denté, aux bulbes olfactifs, au thalamus et au striatum. En dernier lieu, le cervelet, puis la moelle épinière sont atteints aux âges les plus avancés (*Chishti et al., 2001*).

Tauopathie

Chez le modèle murin transgénique TgCRND8, la protéine Tau est anormalement hyperphosphorylée et s'agrège entre les âges de sept et 12 mois, plus particulièrement au niveau du néocortex, du gyrus denté et des champs ammoniques CA1 et CA3 (*Bellucci et al., 2007*). Cependant, les souris TgCRND8 ne développent pas de DNFs (*Chishti et al., 2001*).

Pertes neuronales

Le modèle murin transgénique TgCRND8 présente une perte neuronale de 31,8%, plus spécifiquement des interneurons GABAergiques, dans les champs ammoniques CA1 et CA3, à l'âge de six mois (*Brautigam et al., 2012; Krantic et al., 2012*), ainsi qu'une diminution de 39% du nombre de neurones cholinergiques dans le noyau basal magnocellulaire (*Bellucci et al., 2006*). L'équilibre dans la balance excitation / inhibition du réseau hippocampique est principalement régulé par les interneurons GABAergiques. L'augmentation d'excitabilité des neurones hippocampiques se manifeste par une augmentation de la susceptibilité des crises épileptiques chez les souris TgCRND8 (*Del Vecchio et al., 2004*) qui résulterait d'une altération des interneurons GABAergiques hippocampiques. Les interneurons GABAergiques exprimant la PV seraient significativement altérés dans la *stratum oriens* de CA3, alors que les interneurons GABAergiques exprimant la SOM seraient diminués dans la *stratum oriens* des champs ammoniques CA1 et CA2 et dans la *stratum radiatum* de CA3 chez la souris TgCRND8 (*Albuquerque et al., 2015*).

Pertes synaptiques et changements dans les phénomènes de LTP et de LTD

Chez le modèle murin transgénique TgCRND8, il est observé une immunoréactivité réduite à la synaptophysine au voisinage des plaques amyloïdes à l'âge de six mois (*Adalbert et al., 2009*). Sur des coupes d'hippocampe de souris TgCRND8 âgées de six à 12 mois, la transmission synaptique excitatrice basale et la LTP dans le champ ammonique CA1 sont réduites en comparaison aux souris témoins (*Kimura et al., 2012*). A l'inverse, à l'âge de 20 mois, il est enregistré une augmentation de l'excitabilité synaptique et de la LTP dans la même structure cérébrale (*Jolas et al., 2002*).

Réactions inflammatoires

A un stade pré-symptomatique, le modèle murin transgénique TgCRND8 âgé d'un mois présente déjà des changements morphologiques de sa microglie, mis en évidence à l'aide du marqueur microglial CD11b. Dans son état activé, la microglie libère du TNF α , un marqueur de l'excitabilité neuronale, dans des proportions qui corrèlent avec les niveaux de β -CTF, le fragment précurseur du peptide A β , chez les souris TgCRND8 âgées d'un mois (*Cavanagh et al., 2013*). Chez ce modèle, l'activation de la microglie apparaît également de manière concomitante avec les dépôts amyloïdes. En effet, alors que la microglie réactive est peu abondante à l'âge de 9-10 semaines, des amas de microglie réactive se mettent en place autour des dépôts amyloïdes dans le cortex et l'hippocampe aux âges de 13-14 semaines et sont présents en grand nombre à l'âge de 20 semaines. Une astroglie se met également en place autour des plaques amyloïdes à l'âge de 13-14 semaines et consiste en des amas d'astrocytes positifs à la protéine d'acide fibrillaire gliale (GFAP) (*Dudal et al., 2004*).

Altération de l'activité oscillatoire

In vitro, sur des préparations hippocampiques provenant de souris TgCRND8 âgées d'un mois, le β -CTF est responsable de l'altération précoce de l'activité oscillatoire et du couplage thêta-gamma dans le subiculum, la principale voie de sortie de l'hippocampe et cela en absence d'A β détectable (*Goutagny et al., 2013*).

9.2.4. Critères comportementaux du modèle TgCRND8

D'un **point de vue comportemental**, avant l'apparition des plaques amyloïdes, les souris TgCRND8 âgées de deux mois présentent déjà des altérations de leur mémoire de reconnaissance évaluée à l'aide d'une tâche de reconnaissance d'objet avec des délais de cinq minutes, une ou trois heures entre la phase d'acquisition et le test de rétention (*Francis et al., 2012*). Au même âge, ces souris ne sont pas déficitaires dans une tâche de navigation spatiale en piscine de Morris (*Francis et al., 2012*). La mémoire de navigation spatiale de ce modèle est altérée plus tardivement et coïncide avec l'émergence des premières plaques amyloïdes. En effet, les souris TgCRND8 ayant développé leurs premières plaques (19-22 semaines) et celles plus âgées ayant développé un nombre conséquent de plaques (39-40 semaines) présentent des déficits d'acquisition et d'apprentissage en piscine de Morris (*Hyde et al., 2005*). Elles présentent également des déficits d'acquisition et d'apprentissage dans un protocole d'inversion de situation (« *reversal* » en anglais) dans le test de mémoire de référence en piscine de Morris à l'âge de trois mois (*Chishti et al., 2001*). Dans le labyrinthe de Barnes, une autre tâche servant également à évaluer la mémoire de navigation spatiale, les capacités d'apprentissage et de mémoire des souris TgCRND8 femelles âgées de quatre mois sont affectées (*Görtz et al., 2008*). En outre, la charge amyloïde est également associée à des déficits de mémoire de peur conditionnée à l'âge de 12 mois chez ce modèle (*Hanna et al., 2012*). Enfin, indépendamment de l'âge, le modèle murin transgénique TgCRND8 maintient ses performances dans la tâche d'alternance du labyrinthe en « Y ».

Les différentes performances comportementales entre les souris TgCRND8 et leurs témoins ne peuvent être expliquées par une atteinte de la motricité et des capacités exploratoires, évaluées grâce aux tests du rotarod, de la barre et de la grille (*Bellucci et al., 2006*).

Comme évoqué en début d'introduction de ce manuscrit de thèse, le déclin cognitif serait sexuellement dimorphique dans la MA. Une étude récente de Granger et collaborateurs (*Granger et al., 2016*) démontre que même si les souris TgCRND8 mâles et femelles ont une pathologie amyloïde équivalente aux âges de deux, quatre, six et huit mois, les femelles présentent des déficits d'apprentissage et de mémoire plus précoces que les mâles en piscine de Morris. De plus, à l'âge de cinq mois et demi, les souris TgCRND8 mâles ont une flexibilité comportementale efficace dans la mesure où ils adoptent des stratégies de navigation spatiale, à l'inverse des souris TgCRND8 femelles qui elles ne développent pas de stratégie (*Granger et al., 2016*). En outre, il est à noter que femelles et mâles n'adoptent pas tout à fait les mêmes stratégies dans des tâches de mémoire de navigation spatiale et que la présence du transgène *hAPP* pourrait exacerber ces différences.

Matériel & Méthodes

1. Ethique

Toutes les procédures expérimentales ont été entreprises en accord avec les directives européennes concernant l'expérimentation animale de l'European Committee Council (2010-63). Le projet de recherche a été approuvé par le *Comité Régional d'Ethique en Matière d'Expérimentation Animale* de l'*Université de Strasbourg* et le *Ministère Français de la Recherche* (numéro d'autorisation : AL/02/08/04/12 et APAFIS#618-2015050510019910).

Durant ma thèse, j'ai suivi les formations « *Chirurgie des Rongeurs* » et « *Expérimentation Animale de Niveau 1* » avec une évaluation de fin de stage m'attribuant les diplômes approuvés par la décision du *Ministère de l'Agriculture et de la Pêche*. Ces diplômes me permettent d'être totalement autonome sur les expériences réalisées au laboratoire sur les rongeurs.

Soucieuse du bien-être animal, je porte un intérêt tout particulier au respect de la *Règle des « 3R »*: « *raffiner, réduire et remplacer* ». De plus, j'ai voulu aller au-delà de cette règle, avec un 4^{ème} « R », en proposant la « *réutilisation* » des animaux non mis à mort, pour des procédures de niveau léger exercées par d'autres personnes diplômées du laboratoire ou à des fins pédagogiques pour des stages réalisés au sein du laboratoire.

2. Modèle murin transgénique TgCRND8

Le modèle animal utilisé lors de ma thèse est la souris transgénique TgCRND8 créée au *Centre de la Recherche pour les Maladies Neurodégénératives* de Toronto en 2001 (*Chishti et al., 2001*). Comme décrit précédemment, les souris TgCRND8 expriment les doubles mutations Swedish (KM670/671NL) et Indiana (V717F) dans leur transgène, un ADNc codant pour la *hAPP*₆₉₅, et inséré sous le contrôle du promoteur hPrP.

Les souris nécessaires à la réalisation de mes expériences sont nées dans notre propre élevage au laboratoire. Au sein de nos animaleries, ces souris sont maintenues sur un fonds génétique hybride à partir de souris non transgéniques C57BL/6J et C3H/HeOuj. Les croisements réalisés se font entre des souris femelles (C3H/HeOuj X C57BL/6J) – F1 non transgéniques et des souris mâles TgCRND8 transgéniques. La génération ainsi produite contient les souris TgCRND8 et leurs témoins non-transgéniques (WT) utilisés pour mes expériences.

Les souris séjournent dans une animalerie éclairée selon un cycle lumineux 12 h / 12 h avec une période d'éclairage de 7 h à 19 h. Les tests sont réalisés durant la phase diurne. Une température de 22 +/- 1°C, une humidité de 50 +/- 5% et un fond sonore de 45 +/- 5dB y sont maintenus constants. Au fond de chaque cage de stabulation, de la sciure est placée ainsi que du papier absorbant pour la constitution des nids. La nourriture et l'eau sont disponibles *ad libitum*. Quelques morceaux de nourriture sont placés dans la cage pour faciliter la prise alimentaire et des compléments alimentaires (Mouse Nature Verse-Laga) sont donnés tous les deux jours aux petits dès la période de gestation de la mère.

Pour le sevrage, à l'âge de quatre semaines, les souriceaux sont séparés de leur mère et hébergés par groupes de deux ou trois dans une cage en Makrolon de 352cm² (H: 14cm, l: 16cm, L: 22cm). Frères et sœurs d'une même portée sont séparés pour éviter leur

reproduction. Les souris sont identifiées individuellement au moyen de marques dessinées sur leur queue à l'aide d'un marqueur (une, deux ou trois barres parallèles). Cette technique permet de minimiser le stress du puçage et du perçage d'oreille chez de petites souris et de débiter ainsi une certaine familiarisation avec l'expérimentateur. Cependant, les marques doivent être refaites chaque semaine car le marqueur s'efface. Une semaine avant le début des expériences, les souris sont hébergées de manière individuelle dans une cage d'isolement en Makrolon de 339cm² (H: 13cm, l: 11,5cm, L: 29,5cm).

Comme ma thèse s'articule autour des fragments amyloïdes dérivés de l'APP, bien avant l'apparition des premières plaques séniles, les souris sont utilisées à deux âges précoces, un et deux mois, car la forte augmentation du peptide A β a lieu dès l'âge de 10 semaines chez ce modèle (*Chishti et al., 2001*). Seules les souris mâles ont été utilisées pour mes expériences afin de s'affranchir de l'impact des hormones femelles sur les résultats. De plus, les souris atteintes d'une cécité, car homozygotes pour la mutation de la dégénérescence rétinienne Pde6b^{rd1} (*rd*) (portée par les souris C3H) sont écartées des tests comportementaux grâce à un génotypage spécifique préalable.

3. Génotypes CRND8 et détection de la mutation de la dégénérescence rétinienne *rd*

Le génotype CRND8 des souris, ainsi que l'absence ou la présence d'un ou de deux exemplaires de la mutation *rd* induisant la dégénérescence rétinienne, sont décelés par la technique de la réaction en chaîne par la polymérase (PCR).

3.1. Principe de la réaction en chaîne par la polymérase

La PCR est une technique d'amplification d'un segment d'acide désoxyribonucléique (ADN) compris entre deux régions de séquences connues identifiées par des amorces. Un cycle de PCR est composé de trois étapes: la dénaturation des deux brins d'ADN, l'hybridation des amorces sur chacun des brins d'ADN « matrice » et l'élongation du brin complémentaire à l'ADN « matrice » par l'enzyme ADN polymérase. La répétition de ces trois phases aboutit à une amplification exponentielle de la séquence d'ADN d'intérêt.

3.2. Protocole de la réaction en chaîne par la polymérase

La préparation de l'ADN est réalisée par incubation pendant 12 heures à 55°C d'un bout d'oreille de souris dans une solution de Direct PCR (101-T, Euromedex) contenant de la protéinase K (09-0911, Euromedex) diluée à une concentration finale de 0,2µg/µL dans un tube Eppendorf. Les tubes sont ensuite incubés à 85°C pendant 45 minutes pour inactiver la protéinase K, vortexés, puis centrifugés. Le surnageant contenant l'ADN est utilisé pour la réaction de PCR. Dans un microtube de PCR sont introduits: 10µL de Taq polymérase (EconoTaq, Euromedex), 8µL d'eau distillée, 1µL d'ADN et 1µL du mélange des couples d'amorces sens et anti-sens. La réaction de polymérisation se fait dans un thermocycleur

Biorad et est répétée plusieurs fois. Les fragments d'ADN amplifiés sont séparés par électrophorèse en gel d'agarose à 1% dans du tampon de migration (tris acétate EDTA (TAE) 1X, Euromedex) contenant du bromure d'éthyldium (BET, Sigma-Aldrich, Saint-Louis, Missouri, USA), un intercalant de l'ADN, pendant 20 minutes à 100V. Après migration, l'ADN est visualisé à l'aide d'un rayonnement ultraviolet (Biorad-GelDocTMEZ system).

Toutes ces étapes sont strictement les mêmes pour le géotypage CRND8 et la détection de la mutation *rd*. Les amorces utilisées ainsi que les cycles de PCR sont cependant spécifiques.

Pour le géotypage CRND8, la paire d'amorces *hAPP* utilisée permet de détecter le transgène *hAPP* (bande à 572 paires de bases (pb)). Les étapes du cycle de PCR sont les suivantes: dénaturation à 94°C durant 30 secondes, hybridation à 55°C durant 45 secondes et élongation à 72°C durant d'une minute. Ces étapes sont reproduites durant 29 cycles.

Pour la détection de la mutation *rd*, deux paires d'amorces sont utilisées: RD3/RD4 pour amplifier la forme mutée de l'allèle *Pdeb* codant pour la sous-unité β de la phosphodiesterase (*Pdeb*^{rd1}), et RD3/RD6 pour amplifier la forme sauvage de l'allèle *Pdeb* (*Pdeb*). L'objectif est de distinguer les allèles mutants (bande à 550pb) et sauvage (bande à 400pb). La transmission de l'allèle muté se faisant de manière autosomale récessive, la souris est atteinte d'une dégénérescence rétinienne si elle présente deux allèles mutés. Les étapes du cycle de PCR sont les suivantes: dénaturation à 94°C durant 30 secondes, hybridation à 62°C durant une minute et élongation à 72°C durant deux minutes. Ces étapes sont reproduites durant 45 cycles.

4. Tests comportementaux

Trois jours avant le début des tests comportementaux, les souris sont quotidiennement manipulées pendant cinq minutes pour les familiariser à l'expérimentateur. Les souris ne devant pas excéder 10 semaines d'âge, avant la forte augmentation du peptide A β soluble, l'ensemble du protocole expérimental, allant des tests comportementaux à la mise à mort des animaux, doit s'effectuer dans un temps restreint. Pour ce faire, une cohorte de souris réalise les tests de reconnaissance d'objet, de déplacement d'objet et remplacement d'objet, tandis qu'une autre cohorte effectue le test du labyrinthe de Barnes.

4.1. Tests d'exploration d'objets

4.1.1. Principe

Les tests d'exploration d'objets reposent sur le caractère naturel et spontané des rongeurs à explorer préférentiellement un objet nouveau (reconnaissance d'objet), un objet déplacé (déplacement d'objet), ou un objet familier présent à un emplacement qu'il n'occupait pas auparavant (remplacement d'objet) dans un environnement familier (*Ennaceur and Delacour, 1988*). Le test de reconnaissance d'objet permet d'évaluer une forme de mémoire de reconnaissance d'objet à partir des réactions comportementales des rongeurs suite à l'introduction d'un nouvel objet dans un environnement familier. Le test de déplacement d'objet permet d'évaluer une forme de mémoire spatiale basée sur la configuration spatiale des objets dans le même environnement (objet(s) déplacé(s) vers une position jamais occupée avant), tandis que le test de remplacement d'objet permet d'évaluer l'association d'une place (toujours occupée) et d'un objet.

Ces différentes formes de mémoire mettent en jeu plusieurs structures cérébrales, notamment celles du lobe temporal médian (cortex périrhinal, postrhinal, et entorhinal, ainsi que l'hippocampe). Les processus de reconnaissance d'objet dépendraient principalement de l'intégrité du cortex périrhinal avec des délais inférieurs à 24 heures, tandis que les tests de déplacement d'objet et de remplacement d'objet, avec leur composante spatiale, impliqueraient fortement l'hippocampe et le cortex entorhinal.

4.1.2. Dispositif expérimental

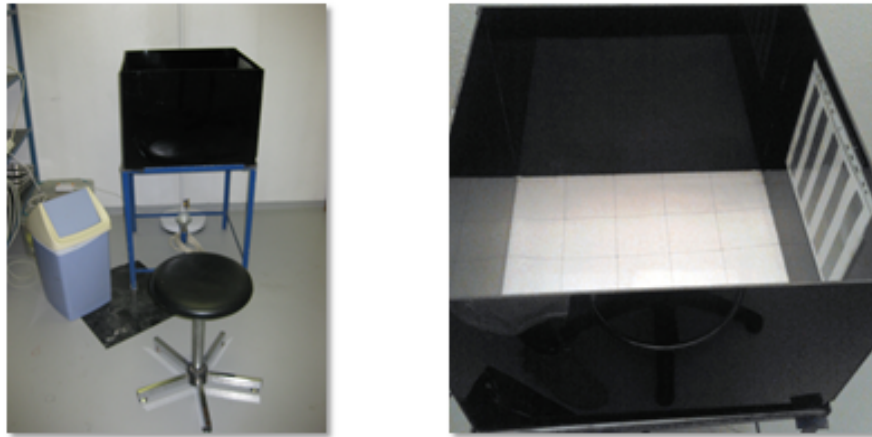
Le dispositif expérimental consiste en un champ ouvert carré (55 x 55 x 40cm) en plexiglas opaque noir. Le plancher est quadrillé en 25 carreaux identiques (11 x 11cm) servant au positionnement précis des objets au sein de l'enceinte. Une carte plastifiée de format A4 (21 x 29,7cm), et comprenant une succession de bandes noires et blanches, est fixée sur l'une des parois internes et sert de point de repère proximal. L'éclairage est assuré par une lampe halogène située à proximité du champ ouvert. L'intensité lumineuse au centre du champ ouvert est volontairement faible (50lux) afin de minimiser la dimension aversive de la situation. Une radio émet un fond sonore de même intensité que dans la pièce de stabulation, c'est-à-dire 45 +/- 5dB (*Figure 39*).

Les objets utilisés diffèrent par leur couleur, leur taille et leur texture, et sont constitués de différents matériaux (aluminium, métal et verre). Des expériences préliminaires au laboratoire ont permis de vérifier que les couples ou trios d'objets présentés simultanément induisent en moyenne un comportement exploratoire comparable pour chaque objet (pas de préférence spontanée pour un objet).

A travers l'ensemble du protocole expérimental, les souris sont systématiquement déposées de la même manière au milieu d'une paroi du champ ouvert, tête en direction de la

paroi. L'expérimentateur se tient à l'écart du champ ouvert et examine le comportement de la souris à partir du reflet de cette dernière sur l'une des parois.

Figure 39: Illustration du champ ouvert



4.1.3. Protocole expérimental

Les tests d'exploration d'objets se déroulent sur quatre jours. Chaque jour, l'animal est placé dans le même champ ouvert pendant deux séances de 10 minutes chacune espacées d'un intervalle de trois heures durant lequel l'animal retourne dans sa cage. L'expérimentateur chronomètre le temps d'exploration de chaque objet dans le temps imparti de 10 minutes. On considère que la souris explore un objet si elle le renifle à une distance maximale d'un centimètre, le museau dirigé vers l'objet. Les comportements d'escalade, de mordillement, de léchage ou le fait de frôler les objets ne sont pas pris en compte. Les souris qui présentent un temps d'exploration moyen de moins de deux secondes sont retirées de l'étude. Afin de brouiller les indices olfactifs, le champ ouvert et les objets sont nettoyés avec de l'alcool à 70% après chaque passage d'une souris. De plus, les objets sont toujours présents en deux copies strictement identiques entre deux essais.

Habituation (Jour1)

Durant la phase d'habituation, les souris se familiarisent au champ ouvert ainsi qu'à la présence dans celui-ci de différents objets. Lors de la première séance d'habituation, les souris sont mises en présence d'un premier objet (un moulin en plastique ou un vase en verre), puis lors de la deuxième séance d'habituation, elles sont exposées à un autre objet (le vase ou le moulin), chaque objet étant placé au centre du champ ouvert (*Figures 40 et 41*).

Figure 40: Illustration de l'habituation

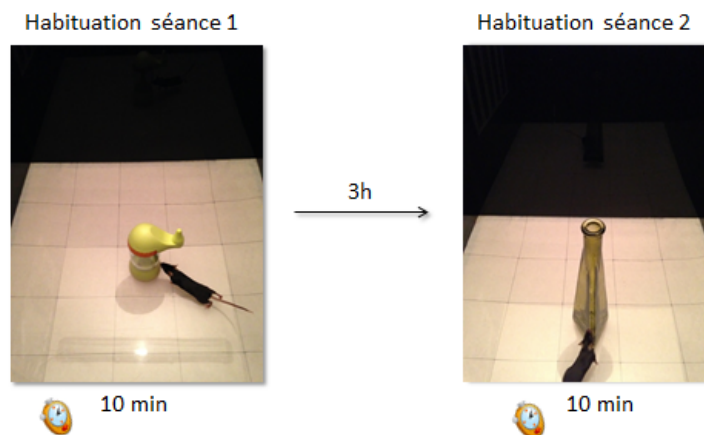


Figure 41: Photographie des objets utilisés pour l'habituation



Reconnaissance d'objet (Jour 2)

Par l'intermédiaire du test de reconnaissance d'objet, on cherche à déterminer si la souris est capable de déceler parmi deux objets celui qu'elle n'a encore jamais rencontré qualifié d'objet « nouveau ».

Pour ce test, les différents groupes de souris utilisés sont les suivants:

- souris mâles âgées d'un mois: WT n=13 et TgCRND8 n=10, âge moyen lors du test: WT: 30,2 jours \pm 0,61 et TgCRND8: 30,2 jours \pm 0,38;
- souris mâles âgées de deux mois: WT n=10 et TgCRND8 n=10, âge moyen lors du test: WT: 59,2 jours \pm 0,61 et TgCRND8: 58,1 jours \pm 0,38.

Pendant la séance dite « d'acquisition », la souris explore librement deux objets identiques (deux verres en verre ou deux tamis en aluminium) au sein du champ ouvert pendant 10 minutes. Lors du test de rétention, effectué après un délai de trois heures, l'un des deux objets est remplacé par un objet nouveau. La préférence de place spontanée au sein du champ ouvert est écartée en plaçant ce nouvel objet du côté le moins exploré lors de la séance d'acquisition. Le temps d'exploration de chaque objet est chronométré et un indice de mémoire est calculé: (temps d'exploration du nouvel objet – temps d'exploration de l'objet ancien) / temps d'exploration total pour les deux objets durant les 10 minutes du test de rétention (*Figures 42 et 43*).

Figure 42: Illustration du test de reconnaissance d'objet

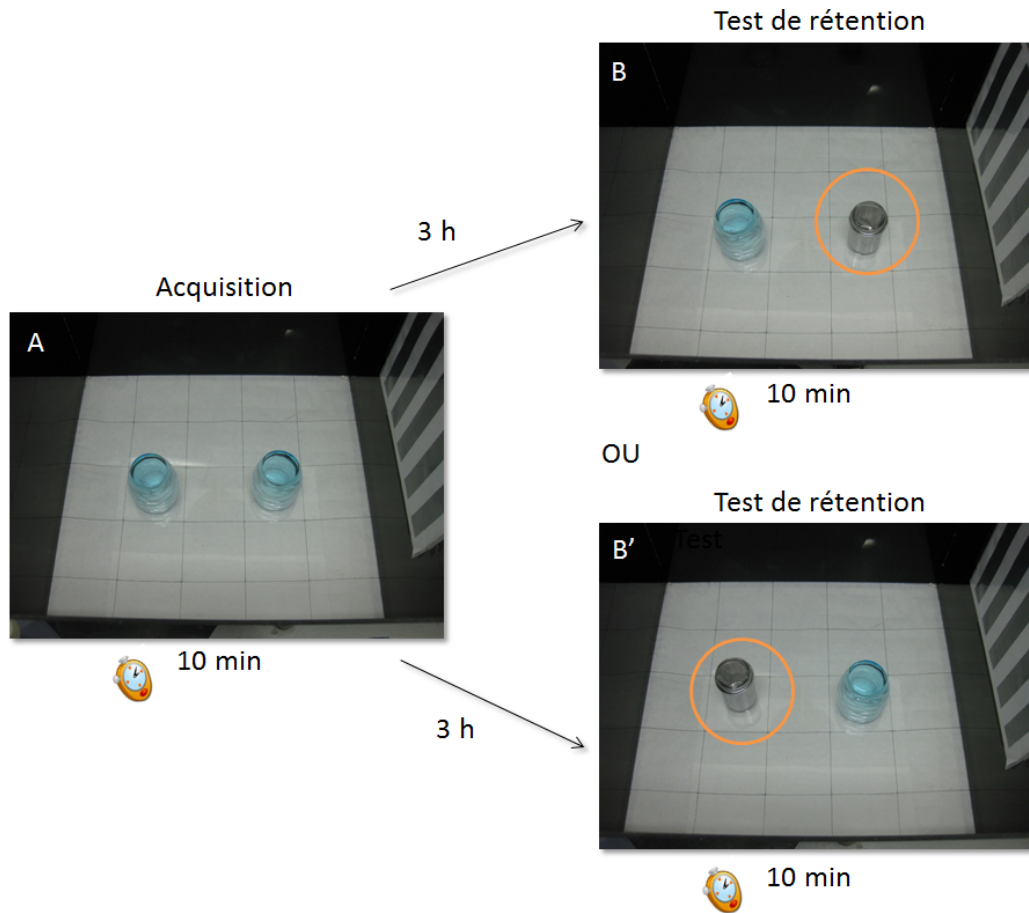


Figure 43: Photographie des objets utilisés pour le test de reconnaissance d'objet



Déplacement d'objet (Jour 3)

Par l'intermédiaire du test de déplacement d'objet, on cherche à déterminer si la souris est capable de déceler parmi trois objets celui ayant été déplacé à une nouvelle position.

Pour ce test, les différents groupes de souris utilisés sont les suivants:

- souris mâles âgées d'un mois: WT n=13 et TgCRND8 n=11, âge moyen lors du test: WT: 30,2 jours \pm 0,58 et TgCRND8: 29,5 jours \pm 1,5;
- souris mâles âgées de deux mois: WT n=11 et TgCRND8 n=10, âge moyen lors du test: WT: 60 jours \pm 0,59 et TgCRND8: 59,1 jours \pm 0,38.

Pendant la séance d'acquisition, la souris explore librement une configuration de trois objets (une canette en aluminium, une bouteille en verre et un distributeur à savon en métal) au sein du champ ouvert pendant 10 minutes. Elle va ainsi se forger une représentation précise de l'emplacement de ces trois objets dans l'environnement. Lors du test de rétention, effectué après un délai de trois heures, la souris est exposée à nouveau aux trois mêmes objets dont l'un a été déplacé (le distributeur à savon). Le temps d'exploration de chaque objet est chronométré et un indice de mémoire est calculé: (temps d'exploration de l'objet déplacé – moyenne du temps d'exploration pour les objets non déplacés) / temps d'exploration total pour les trois objets durant les 10 minutes du test de rétention (*Figures 44 et 45*).

Figure 44: Illustration du test de déplacement d'objet

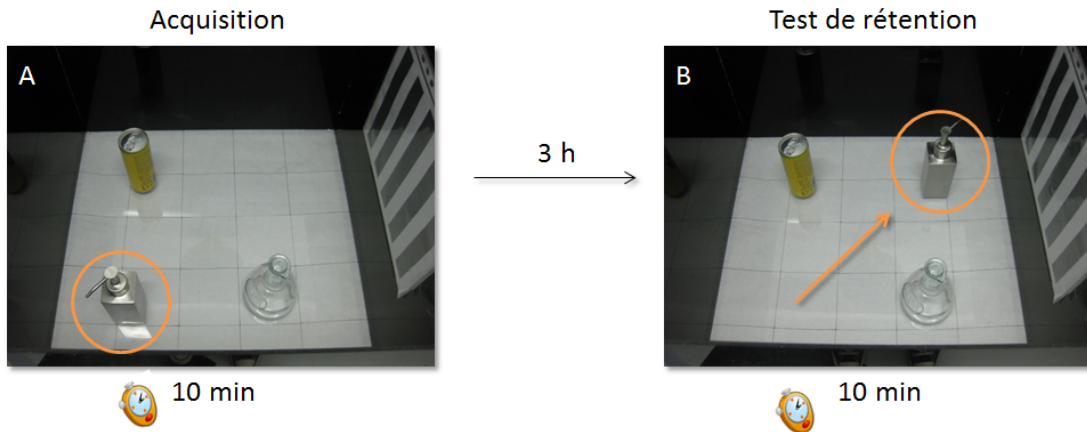


Figure 45: Photographie des objets utilisés pour le test de déplacement d'objet



Remplacement d'objet (Jour 4)

Par l'intermédiaire du test de remplacement d'objet, on cherche à déterminer si la souris est capable de déceler un objet familier, mais localisé à un nouvel emplacement.

Pour ce test, les différents groupes de souris utilisés sont les suivants:

- souris mâles âgées d'un mois: WT n=17 et TgCRND8 n=11, âge moyen lors du test: WT: 31,47 jours \pm 0,35 et TgCRND8: 30,91 jours \pm 0,41;
- souris mâles âgées de deux mois: WT n=14 et TgCRND8 n=10, âge moyen lors du test: WT: 60,71 jours \pm 0,29 et TgCRND8: 60,3 jours \pm 0,21.

Pendant la séance d'acquisition, la souris explore librement deux objets différents (une tasse à cappuccino en porcelaine et un grand verre en verre) au sein du champ ouvert pendant 10 minutes. Lors du test de rétention, effectué après un délai de trois heures, deux objets identiques sont présentés (deux tasses à cappuccino ou deux grands verres), l'un familier, exploré précédemment lors de la phase d'acquisition, et l'autre qualifié de « remplaçant ». L'effet d'une éventuelle préférence de place spontanée au sein du champ ouvert est écarté en plaçant l'objet remplaçant du côté le moins exploré lors de la séance d'acquisition. Le temps d'exploration de chaque objet est chronométré et un indice de mémoire est calculé: (temps d'exploration de l'objet familier (remplaçant) à son nouvel emplacement – temps d'exploration de l'objet familier à son ancien emplacement) / temps d'exploration total pour les deux objets durant les 10 minutes du test de rétention (*Figures 46 et 47*).

Figure 46: Illustration du test de remplacement d'objet

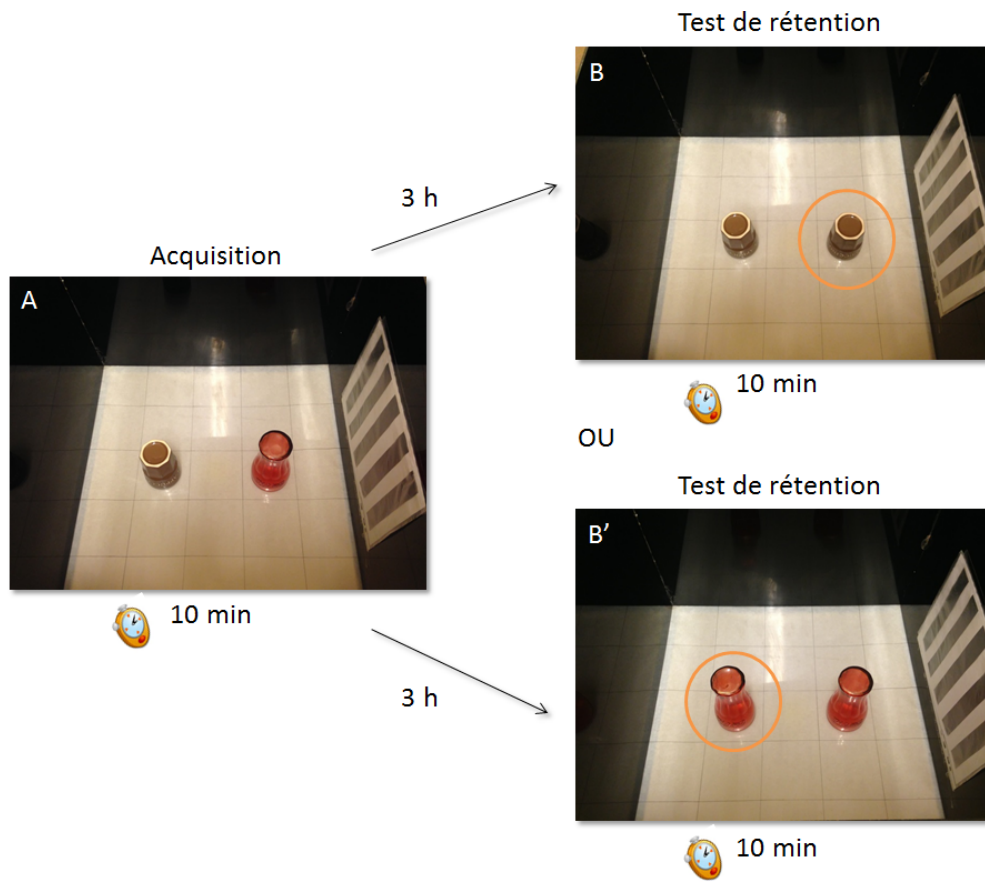


Figure 47: Photographie des objets utilisés pour le test de remplacement d'objet



4.2. Labyrinthe de Barnes

4.2.1. Principe

Le test du labyrinthe de Barnes, développé par Carol Barnes (*Barnes, 1979*), permet d'évaluer les performances d'apprentissage et de mémoire de navigation spatiale chez le rongeur. Ce test est basé sur la tendance naturelle des rongeurs à fuir les environnements aversifs qui sont à découvert, surélevés et fortement éclairés (la plate-forme du test), pour se réfugier en lieu sûr (la cage d'élevage). Pour s'extraire de cette situation aversive, l'animal est amené à trouver et mémoriser l'emplacement précis d'un unique trou (le trou cible) parmi 12 trous strictement identiques menant à sa cage d'élevage. Au fil d'essais successifs, l'animal va progressivement apprendre à localiser de plus en plus efficacement et rapidement l'emplacement précis de ce trou cible grâce à différents indices distaux présents dans la pièce expérimentale.

La mémoire de référence spatiale s'évalue à l'issue d'une phase d'acquisition de plusieurs jours d'apprentissage contenant plusieurs essais par jour, par une phase de test durant laquelle le trou cible est bouché et ne permet plus de fuir le dispositif. Un rongeur ayant mémorisé la localisation précise du trou cible qui menait à sa cage durant la phase d'acquisition va focaliser sa recherche sur celui-ci et sur les trous avoisinants. Cette stratégie de recherche est de type allocentrique de par l'utilisation d'indices distaux. La stratégie de recherche égocentrique est rendue plus difficile dans l'accomplissement de ce type de tâche du fait du grand diamètre de la plate-forme de test par rapport à la taille de la souris, de la similitude des trous, de leur localisation à la circonférence et de leur équidistance sur le dispositif.

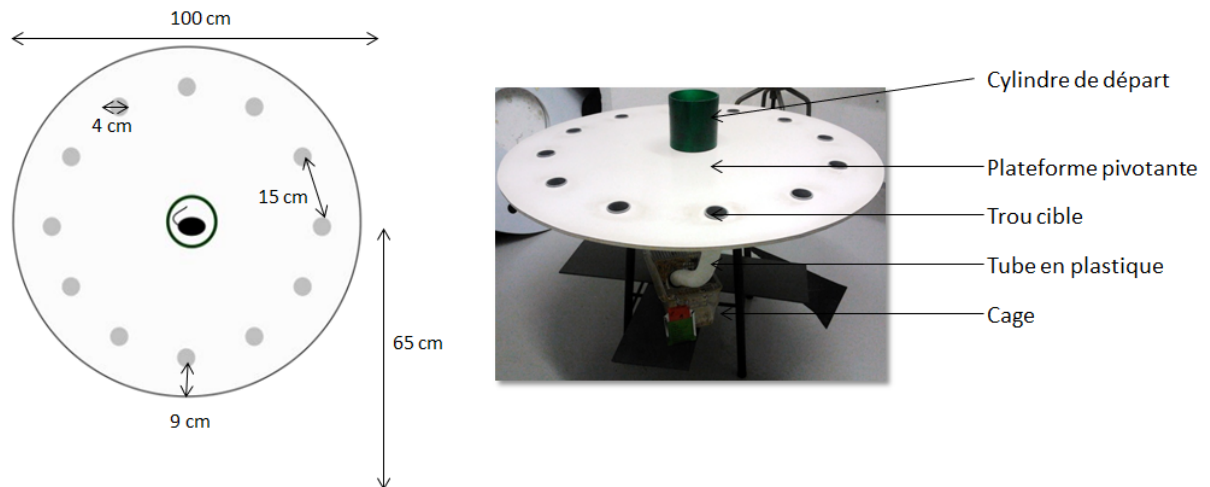
Contrairement aux rats sauvages ayant un attrait tout particulier pour les milieux marécageux, les souris sont plus adaptées aux milieux semi-arides. Ainsi, comparativement à la piscine de Morris qui est un test se déroulant en milieu aquatique, le labyrinthe de Barnes

serait plus adapté à la physiologie de la Souris. Il s'avère que les souris ont généralement des performances inférieures à celles des rats en piscine de Morris dues au stress engendré par l'eau et leur nage plus difficile (peu de mobilité de la tête), leur empêchant ainsi d'avoir recours aussi efficacement aux indices distaux. Cependant, les souris présentent des performances équivalentes à celles des rats dans les paradigmes d'évaluation en milieu sec (*Whishaw and Tomie, 1996*).

4.2.2. Dispositif expérimental

Le dispositif expérimental du labyrinthe de Barnes consiste en une plate-forme circulaire ouverte et blanche d'un mètre de diamètre percée de 12 trous de quatre centimètres de diamètre, équidistants de 15 centimètres et situés à la circonférence du dispositif à neuf centimètres du bord. La plate-forme est surélevée à 65 centimètres du sol et posée sur un tabouret à siège rotatif, permettant de la tourner. Un tube en plastique flexible relie l'un des 12 trous de la plate-forme à la cage d'élevage de la souris placée centralement sous le dispositif. La pièce comporte divers indices distaux (affiches sur les murs, meubles, radio émettant à 45 +/- 5 dB, odeur des congénères) facilitant l'orientation de la souris et la localisation précise du trou cible. L'aversion induite par le dispositif expérimental (plate-forme à découvert, surélevée et éclairée à hauteur de 800 lux au centre du dispositif) sert de motivation à la souris pour se sortir de cette situation (*Figure 48*). Durant chaque essai, les mouvements des souris sont finement analysés et enregistrés automatiquement avec un logiciel informatique de suivi vidéo EthoVision XT (Noldus, Wageningen, Pays-Bas).

Figure 48: Illustration du test du labyrinthe de Barnes



4.2.3. Protocole d'acquisition de la mémoire de navigation spatiale de référence

Pour ce test, les différents groupes de souris utilisés sont les suivants:

- souris mâles âgées d'un mois: WT n=17 et TgCRND8 n=11, âge moyen lors du test: WT: 31,5 jours \pm 0,33 et TgCRND8: 31,33 jours \pm 0,33;
- souris mâles âgées de deux mois: WT n=14 et TgCRND8 n=10, âge moyen lors du test: WT: 64,29 jours \pm 1,76 et TgCRND8: 64,22 jours \pm 1,88.

Les âges renseignés sont ceux des souris lors du test de rétention.

Trois jours avant le début de la tâche, à raison de trois essais quotidiens, les souris sont familiarisées au passage dans le tube flexible. De cette manière, elles apprennent que ce tube les guide directement à leur cage pour s'y réfugier.

Suite aux trois jours de familiarisation, les souris suivent une phase d'apprentissage de cinq jours, au rythme de trois essais quotidiens. Elles réalisent la tâche par groupes de trois, à tour de rôle. Pour une souris donnée, l'intervalle entre deux essais est d'environ 15 minutes

(le temps de tester les deux autres congénères). Durant l'apprentissage, la cage est connectée *via* le tube, au trou cible dont la position dans la pièce reste rigoureusement la même d'un essai à l'autre et au fil des jours d'apprentissage. Si la localisation précise du trou cible dans la pièce expérimentale reste strictement la même, ce n'est jamais le même trou qui fait office de trou cible. Ceci est rendu possible grâce à un plan de rotation pseudo-aléatoire de la plate-forme entre chaque essai. De plus, suite au passage d'une souris, les indices olfactifs qu'elle a laissés sur le dispositif sont brouillés par un chiffon imbibé d'alcool à 70%. Au début de chaque essai, un cylindre opaque est posé au centre de la plate-forme et la souris y est déposée dans une direction aléatoire, puis libérée au bout de 10 secondes. La souris dispose de 180 secondes pour trouver le trou cible et se réfugier dans sa cage. Si cette dernière ne parvient pas à le trouver dans le temps imparti, elle y est délicatement guidée par l'expérimentateur. Pour chaque essai, plusieurs paramètres sont évalués comme: la latence de première visite au trou cible (museau dans le trou), la latence d'entrée dans le trou cible (quatre pattes dans le trou), l'ordre et le nombre de visites aux différents trous, ainsi que les erreurs (visites aux trous autres que le trou cible ou revisites à un même trou).

4.2.4. Protocole du test de rétention de la mémoire de navigation spatiale de référence

Vingt-quatre heures après le dernier jour d'apprentissage, un test de rétention est réalisé. La souris explore librement la plate-forme pendant un unique essai de 120 secondes sans qu'aucun trou ne soit relié à sa cage. Si l'animal a établi lors de l'apprentissage une stratégie allocentrique le guidant à sa cage, il visitera préférentiellement le trou cible obturé et les trous voisins. Un ratio est calculé correspondant au nombre de visites à un trou particulier / nombre total de visites dans tous les trous confondus.

4.3. Analyse des données comportementales

Les analyses statistiques sont effectuées à l'aide du logiciel informatique GraphPad6 (Prism, Californie, USA). Des analyses de la variance (ANOVA) sont utilisées en tenant compte de deux facteurs catégoriels sans mesures répétées, « génotype » et « âge », et d'un facteur à mesures répétées « jour » pour la phase d'apprentissage du test du labyrinthe de Barnes. En cas d'ANOVA significative, des comparaisons multiples sont réalisées à l'aide d'un test *post-hoc* de Bonferroni. Pour les tests d'exploration d'objets, les indices de mémoire sont comparés au hasard qui est au niveau zéro (pas de détection de l'objet nouveau, de l'objet déplacé ou de l'objet familier (remplaçant) présent à un nouvel emplacement) à l'aide d'un test *t* de Student. Pour le test du labyrinthe de Barnes, l'indice de visite à un trou est comparé au hasard qui est au niveau 0,083 (pas de préférence pour un trou en particulier). Le seuil de significativité considéré est de 0,05 pour l'ensemble des analyses statistiques. L'expérimentateur réalise les expériences le plus possible à l'aveugle malgré le poids de cinq à 10 grammes inférieur des souris TgCRND8 en comparaison aux souris WT.

5. Pharmacologie

5.1. Traitements *per os*

De manière à cibler l'APP et ses différents métabolites, ainsi que le rôle de l'inflammation sur les performances comportementales, les souris mâles âgées de deux mois sont traitées avec différents composés. Pour chaque composé testé, quatre groupes de souris sont constitués: les souris WT véhicule, TgCRND8 véhicule, WT drogue et TgCRND8 drogue.

Le véhicule utilisé pour la solubilisation de chacune des drogues ainsi que pour le traitement des souris dites «véhicules» est l'hydroxypropyl-cellulose 0,3% (Sigma-Aldrich, Saint-Louis, Missouri, USA). Ce véhicule est couramment utilisé au laboratoire et n'a jamais engendré de problèmes délétères chez les souris témoins. Les drogues utilisées sont les suivantes: un inhibiteur de β -secrétase, le LY-2811376 (MedChem Express, Princeton, USA; 15mg/kg tous les deux jours entre un et deux mois), un inhibiteur du complexe γ -secrétase, le Semagacestat (Abmole, Houston, Texas, USA; 10mg/kg/jour pendant six jours), et un AINS inhibiteur de la cyclo-oxygénase de type 2 (COX-2), le Celecoxib (Sigma-Aldrich, Saint-Louis, Missouri, USA; 10mg/kg/jour pendant six jours).

Les composés sont administrés par voie orale à l'aide d'une aiguille de gavage droite de 2,5cm de longueur et 0,9cm de diamètre (Dominique Dutscher, Issy-les-Moulineaux, France) insérée sur une seringue d'1mL (Soft-Ject®, Henke-Sass Wolf, Tuttlingen, Allemagne) (*Figure 49*). Lors du gavage, la souris est fermement maintenue par la peau du coup afin d'empêcher les mouvements de tête. Tête et corps sont positionnés sur une même ligne, museau vers le haut, pour faciliter le passage de la sonde dans l'œsophage (*Figure 50*).

Figure 49: Illustration d'une sonde de gavage

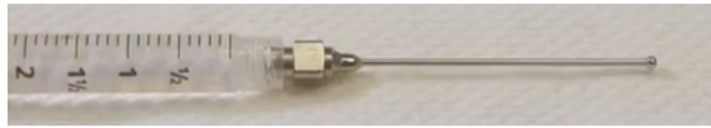


Figure 50: Illustration de la prise en main de la souris lors du gavage per os

(Figure tirée du site internet <http://www.jove.com/>)



5.2. Impact du traitement *per os* sur les performances comportementales

L'avant dernier jour de traitement, les souris sont testées dans la tâche de déplacement d'objet pour laquelle le protocole a été exposé précédemment. ((LY-2811376: WT véhicule n=10; TgCRND8 véhicule n=10; WT LY-2811376 n=7 et TgCRND8 LY-2811376 n=10; âge moyen lors du test: WT véhicule: 61 jours \pm 0,30; TgCRND8 véhicule: 60,4 jours \pm 0,72; WT LY-2811376: 60,71 jours \pm 0,42 et TgCRND8 LY-2811376: 60,3 jours \pm 0,58),

(Semagacestat: WT véhicule n=12; TgCRND8 véhicule n=9; WT Semagacestat n=14 et TgCRND8 Semagacestat n=11; âge moyen lors du test: WT véhicule: 58,42 jours \pm 0,36; TgCRND8 véhicule: 58,44 jours \pm 0,53; WT Semagacestat: 58,36 jours \pm 0,37 et TgCRND8 Semagacestat: 58 jours \pm 0,36), (Celecoxib: WT véhicule n=10; TgCRND8 véhicule n=9; WT Celecoxib n=10 et TgCRND8 Celecoxib n=8; âge moyen lors du test: WT véhicule: 60,1 jours \pm 0,71; TgCRND8 véhicule: 60,89 jours \pm 0,90; WT Celecoxib: 60 jours \pm 0,82 et TgCRND8 Celecoxib: 60,625 jours \pm 0,96)).

Lors du dernier jour de traitement, les souris sont testées dans la tâche de remplacement d'objet pour laquelle le protocole a été exposé précédemment. ((LY-2811376: WT véhicule n=11; TgCRND8 véhicule n=11; WT LY-2811376 n=8 et TgCRND8 LY-2811376 n=10; âge moyen lors du test: WT véhicule: 62,09 jours \pm 0,28; TgCRND8 véhicule: 61,27 jours \pm 0,66; WT LY-2811376: 61,5 jours \pm 0,42 et TgCRND8 LY-2811376: 61,3 jours \pm 0,58), (Semagacestat: WT véhicule n=12; TgCRND8 véhicule n=9; WT Semagacestat n=13 et TgCRND8 Semagacestat n=10; âge moyen lors du test: WT véhicule: 58,42 jours \pm 0,36; TgCRND8 véhicule: 58,44 jours \pm 0,53; WT Semagacestat: 58,36 jours \pm 0,40 et TgCRND8 Semagacestat: 58 jours \pm 0,50), (Celecoxib: WT véhicule n=9; TgCRND8 véhicule n=9; WT Celecoxib n=10 et TgCRND8 Celecoxib n=6; âge moyen lors du test: WT véhicule: 61,44 jours \pm 0,87; TgCRND8 véhicule: 61,67 jours \pm 0,93; WT Celecoxib: 60,7 jours \pm 0,79 et TgCRND8 Celecoxib: 61,17 jours \pm 1,22)).

5.3. Récupération des hippocampes

Trois heures après la dernière injection, les souris sont mises à mort à l'aide d'une injection intrapéritonéale (i.p.) de pentobarbital sodique (Ceva Santé Animale, Libourne, France) en surdose (200mg/kg). Une fois anesthésiées et dépourvues de mouvements des

vibrisses et des réflexes palpébral et de retrait de la patte, les souris sont ensuite décapitées à l'aide de ciseaux, puis la boîte crânienne est incisée afin d'en extraire le cerveau. Les deux hippocampes sont rapidement prélevés à froid, congelés dans de l'azote liquide à -190°C , puis conservés dans un congélateur à -80°C (Sanyo, Japon). Les hippocampes récoltés sont utilisés pour le dosage de l'APP et de ses dérivés par des techniques de Western blot et d'ELISA (pour « *Enzyme-Linked-Immunosorbant-Assay* » en anglais).

5.4. Analyse des données pharmacologiques

Pour l'analyse des tests comportementaux réalisés sous traitement pharmacologique, une ANOVA à trois facteurs est effectuée avec le logiciel informatique Matlab (MathWorks, Natick, Massachusetts, USA). En cas d'ANOVA significative, des comparaisons multiples sont réalisées à l'aide d'un test *post-hoc* de Bonferroni. Les indices de mémoire sont comparés au hasard qui est au niveau zéro (pas de détection de l'objet déplacé ou de l'objet familier (remplaçant) présent à un nouvel emplacement) à l'aide d'un test *t* de Student. Le seuil de significativité considéré est de 0,05 pour l'ensemble des analyses statistiques. L'expérimentateur réalise les expériences le plus possible à l'aveugle malgré le poids de cinq à 10 grammes inférieur des souris TgCRND8 en comparaison aux souris WT.

6. Electrophysiologie *in vivo*

6.1. Procédure chirurgicale

Suite aux études comportementales, les activités oscillatoires des souris TgCRND8 et WT sont enregistrées par une technique d'électrophysiologie *in vivo*. Ces enregistrements sont réalisés chez l'animal anesthésié *via* une injection i.p. d'uréthane (Sigma-Aldrich, Saint-Louis, Missouri, USA; 1,6 à 2g/kg), un agent anesthésique terminal sous lequel un rythme thêta peut être induit suite à une stimulation sensorielle (*Bland, 1986*). Une fois anesthésiée et dépourvue de reflexes, les poils de la souris sont épilés sur le haut du crâne avec un ciseau. La souris est ensuite positionnée dans un cadre stéréotaxique (Kopf, USA) et ses yeux sont protégés contre le dessèchement avec une goutte de gel ophtalmique (Lacrigel 0,2%, Europhta, Monaco, France). L'hypothermie induite par l'anesthésie est également contrôlée durant l'ensemble du protocole d'enregistrement par un système de poche thermique en gel 9x15cm (Actipoché, Cooper, Melun, France) chauffée pendant 20 secondes au four à micro-ondes. Le système de plaque thermorégulatrice reliée à une sonde rectale classiquement utilisé en chirurgie ne peut être utilisé dans notre étude car tout matériel électrique engendre des interférences que l'on souhaite limiter pour la propreté des enregistrements électrophysiologiques. La procédure chirurgicale étant minutieuse, cette dernière se fait sous loupe binoculaire (Olympus LED 60T, 12V, 400mA). Une incision longitudinale médiane du scalp est pratiquée pour mettre à nu les os du crâne. Ces derniers sont asséchés avec un coton-tige pour y faire ressortir les sutures crâniennes ainsi que les points de repère osseux *bregma* (point situé à l'intersection des sutures frontale et sagittale) et *lambda* (point extrapolé situé à l'intersection des sutures occipitale et sagittale). Le crâne est mis à plat (même hauteur des points *bregma* et *lambda*) de manière à assurer la précision de l'implantation de l'électrode d'enregistrement. A l'avant du *bregma*, au niveau frontal, la boîte crânienne est percée à

l'aide d'une fraise dentaire. Une vis en acier inoxydable y est insérée servant alors d'électrode de référence.

Des fenêtres sont incisées sur le crâne aux coordonnées d'intérêt permettant d'atteindre: l'hippocampe dorsal au niveau du champ ammonique CA1 et le cortex entorhinal. Les coordonnées stéréotaxiques sont calculées au préalable à partir d'un atlas stéréotaxique de la Souris (*Paxinos & Franklin, 2004*) (*Tableau 3*). La variabilité anatomique entre souches de souris m'a amenée à réaliser des expériences préliminaires servant à l'ajustement de ces coordonnées stéréotaxiques. Le point de repère antéro-postérieur est le *bregma*. Les fenêtres d'accès aux structures d'intérêt débordent sur l'hémisphère controlatéral afin de pouvoir prendre le repère médio-latéral sur le sinus veineux interhémisphérique. En effet, à cause d'une grande variabilité, la suture osseuse interhémisphérique ne peut fournir un point de repère suffisamment précis. Enfin, le repère de profondeur est pris sur la surface de la dure-mère avant que cette-dernière ne soit enlevée avec une aiguille pour faciliter l'implantation de l'électrode d'enregistrement.

Tableau 3: Coordonnées utilisées pour les enregistrements électrophysiologiques in vivo par rapport au bregma

Sites	Antéro-postériorité	Médio-latéralité	Profondeur
CA1d	+/- 2 mm	+/- 1,5 mm	+/- 2 mm
EC	+/- 4 mm	+/- 4 mm	+/- 4 mm

(CA1d, cornus ammonis 1 dorsale et EC, cortex entorhinal)

6.2. Protocole d'enregistrement

Tous les enregistrements ont lieu à l'intérieur d'une cage de Faraday construite au laboratoire (*Figure 51 A*). Une électrode de terre est fixée à cette cage afin de minimiser le bruit électrique lors des enregistrements. Avant sa descente dans le cerveau, l'électrode d'enregistrement est recouverte, sur son côté ne présentant pas les pastilles, d'un traceur lipophile fluorescent, le 1,1'-dioctadecyl-3,3,3',3'-tetraméthylindocarbocyanine perchlorate à 2% (DiI, Invitrogen Molecular Probes, Waltham, USA) émettant à une longueur d'onde de 565nm. Ce traceur permet de vérifier les coordonnées du site d'implantation de l'électrode d'enregistrement à l'issue des enregistrements électrophysiologiques et de vérifier ainsi la reproductibilité d'une souris à l'autre. Les enregistrements sont randomisés et effectués sur les hémisphères cérébraux gauche et droit. Des enregistrements extracellulaires en LFPs sont réalisés avec une électrode linéaire en silicone de 15µm de diamètre contenant 16 canaux espacés de 50µm (Neuronexus, A1x16-2mm-50-177, Ann Arbor, USA). Une telle électrode permet ainsi l'enregistrement simultané de 16 sites différents dans notre région d'intérêt. Cette électrode est connectée au système d'enregistrement AlphaLab (Alpha-Omega SnR™, Nazareth, Israël). Les signaux enregistrés sont amplifiés (200X), filtrés (0 à 9kHz) et numérisés (0 à 22kHz). Les tracés obtenus en LFPs représentent l'évolution au fil du temps de la différence de potentiel entre l'électrode de référence et l'électrode d'enregistrement placée dans la structure d'intérêt. Les LFPs correspondent à la sommation des courants entrant et sortant de dizaines de milliers de neurones présents au voisinage de l'électrode d'enregistrement. La profondeur d'implantation de l'électrode d'enregistrement dans le champ ammonique CA1 est confirmée au cours de sa descente par le suivi de l'activité électrophysiologique permettant de repérer l'emplacement des différentes couches cellulaires de l'hippocampe (*stratum pyramidale*) et couche granulaire du gyrus denté grâce aux décharges multi-unitaires.

Une fois l'électrode d'enregistrement placée à la bonne profondeur, la souris est laissée en stabilisation pendant 15 minutes. A l'issue de cette période de stabilisation, des enregistrements d'une durée de 15 minutes chacun sont effectués. Au cours des enregistrements, trois stimulations sensorielles sont induites par un pincement de la queue au bout de 100, 400 et 700 secondes. Ce type de stimulation est connu pour induire des oscillations thêta sous anesthésie à l'uréthane (*Bland, 1986*).

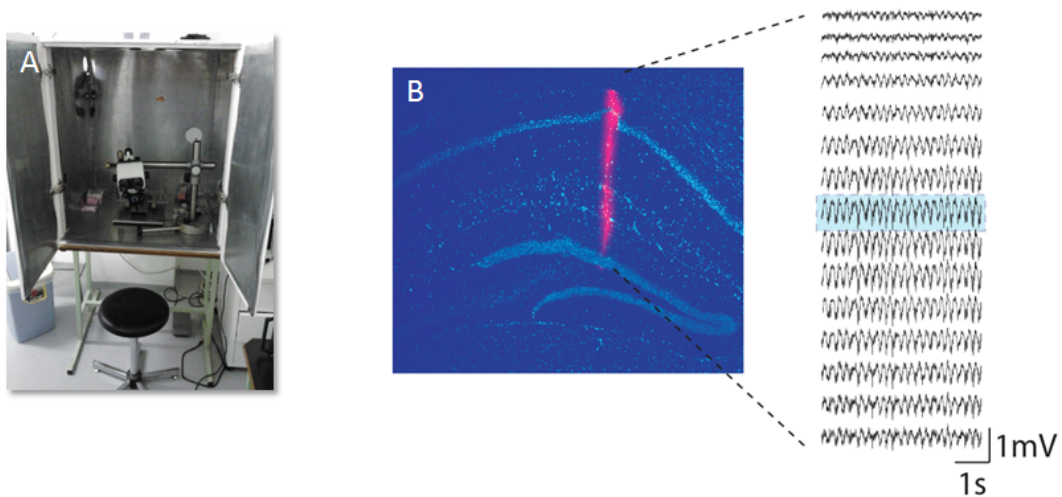
6.3. Analyse des données électrophysiologiques

Suite à la séance d'enregistrements, l'anesthésie étant terminale, les souris sont mises à mort par décapitation avec des ciseaux. La boîte crânienne est ensuite incisée afin d'en extraire le cerveau. Les cerveaux sont fixés pendant 24 heures dans une solution de paraformaldéhyde à 4% (PAF 4%; tampon phosphate (PB) 0,1M; pH 7,4; 4°C), puis cryoprotégés pendant 48 heures dans une solution de D-saccharose (Roth, Karlsruhe, Allemagne) à 20% (PB 0,1M; pH 7,4; 4°C). Afin de congeler les cerveaux, ces derniers sont plongés dans une solution d'isopentane (Roth, Karlsruhe, Allemagne) refroidie avec de la carboglace à -40°C pendant une minute. Ceux-ci sont ensuite conservés dans un congélateur à -80°C jusqu'à la coupe.

Des coupes frontales de 20µm d'épaisseur, de l'hippocampe dorsal (*bregma* -1.46mm) à la fin du cortex entorhinal (*bregma* -4,5mm), sont effectuées avec un microtome placé dans un cryostat à -20°C (MicromTM HM560, Thermo Fisher Scientific, Waltham, USA). Les coupes sont recueillies sur des lames gélatinées (SuperFrost®, Dominique Dutscher, Issy-les-Moulineaux, France). La localisation précise du site d'implantation de l'électrode d'enregistrement peut être vérifiée au microscope à fluorescence (Olympus Vanox AH, Tokio, Japon) grâce au marqueur fluorescent DiI excitable à une longueur d'onde de 549nm et compatible avec un filtre rhodamine. Ce marquage, ainsi que les caractéristiques

électrophysiologiques des enregistrements (position des couches cellulaires), permettent de déterminer l'emplacement de chacune des 16 électrodes (*Figure 51 B*). Ceci permet de procéder à des analyses spécifiques pour chacune des couches de l'hippocampe, de CA1 jusqu'au gyrus denté: *stratum pyramidale*, *stratum radiatum*, *stratum lacunosum moleculare*, couche moléculaire du gyrus denté et couche granulaire supérieure du gyrus denté.

Figure 51: Dispositif expérimental des enregistrements électrophysiologiques in vivo et site d'implantation de l'électrode d'enregistrement dans la région CA1 de l'hippocampe



Les tracés bruts sont importés sur le logiciel informatique Matlab. Ces tracés sont ensuite « down-samplés » à 2 200Hz (un point sur 10) et filtrés entre 0,1 et 500Hz (pour l'analyse des LFPs). Les artefacts (fluctuations rapides de la trace) sont automatiquement détectés et « coupés » de la trace (tous les points présentant une amplitude supérieure au triple de l'écart-type par rapport à la moyenne, ainsi que les 500 millisecondes précédant et suivant chaque événement). Les données électrophysiologiques sont ensuite analysées à l'aide des fonctions de la bibliothèque de scripts Chronux. L'analyse spectrale s'effectue sur des segments de 60 secondes présentant un rythme thêta prépondérant (ratio thêta / delta > 5). Dans notre étude, nous nous sommes particulièrement intéressés aux activités oscillatoires thêta (3 à 9Hz sous

anesthésie à l'uréthane), gamma lente (SG: 25 à 45Hz) et gamma rapide (FG: 60 à 100Hz). La bibliothèque de scripts Chronux permet l'obtention d'un spectre de puissance. Cette analyse est effectuée sur une fenêtre glissante de quatre secondes par pas d'une seconde. A partir de ce spectre est obtenue la puissance (somme des puissances comprises entre 3 et 9Hz) et la fréquence (fréquence au pic de puissance dans la bande de fréquence thêta). La puissance des oscillations SG et FG est également calculée.

7. Etudes histologiques

7.1. Mise à mort et traitement des tissus

Des souris spécifiquement dédiées aux études histologiques sont mises à mort à l'aide d'une injection i.p. de pentobarbital sodique en surdose (200mg/kg). Une fois anesthésiées et dépourvues de tout réflexe de mouvement des vibrisses, pupillaire et de pincement de la queue et des pattes, ces dernières subissent une perfusion intracardiaque lente. La perfusion est tout d'abord réalisée à l'aide de tampon phosphate salin (PBS 0,1M; pH 7,4; 4°C) hépariné (Héparine Choay®, 25 000U.I./5mL, Laboratoire SANOFI-Aventis, Paris, France) à 0,1% pendant cinq minutes. Les 10 minutes suivantes, la perfusion se poursuit avec du PAF 4% afin de fixer le cerveau. L'indicateur d'une bonne perfusion repose en la rigidification du corps de l'animal, en particulier des membres et de la queue, avec les extrémités blanches. Les souris sont ensuite décapitées à l'aide de ciseaux, puis la boîte crânienne est incisée afin d'en extraire le cerveau. Les cerveaux sont ensuite post-fixés pendant 24 heures dans la même solution de PAF 4%, puis cryoprotégés pendant 48 heures dans une solution de D-saccharose à 20%. Afin de congeler les cerveaux, ces derniers sont plongés dans une solution d'isopentane refroidie à -40°C avec de la carboglace pendant une minute. Ceux-ci sont ensuite conservés dans un congélateur à -80°C jusqu'à la coupe.

Afin de procéder aux divers marquages immunohistochimiques, des coupes flottantes frontales de cerveaux d'une épaisseur de 20µm, de l'hippocampe dorsal (*bregma* -1.46mm) à la fin du cortex entorhinal (*bregma* -2,06mm), sont effectuées avec un microtome placé dans un cryostat à -20°C. Ces coupes sont recueillies dans les puits d'une boîte de culture de 12 puits (Dominique Dutscher, Brumath, France) et baignent dans un milieu cryoprotectant (30% de glycérol, 30% d'éthylène glycol et 40% de PB). Enfin, les coupes sont stockées à -20°C jusqu'aux marquages.

7.2. Marquages immunohistochimiques

Les coupes flottantes de cerveaux sont tout d'abord rincées trois fois pendant 10 minutes dans du PBS afin d'éliminer le milieu cryoprotectant qui pourrait altérer la fixation des anticorps sur le tissu ainsi que les poussières et autres saletés. Elles sont ensuite incubées pendant 15 minutes à température ambiante dans une solution de peroxyde d'hydrogène (H₂O₂ 1%, Sigma-Aldrich, Saint-Louis, Missouri, USA) de façon à enlever la peroxydase endogène présente dans les globules rouges et ainsi minimiser l'auto-fluorescence du tissu. Les coupes sont ensuite incubées pendant 30 minutes à 80°C dans une solution de citrate de sodium (1,29g dilué dans 500mL d'eau ultra-pure; pH 8,6) de manière à détruire les liaisons covalentes des protéines créées par le PAF qui pourraient masquer les antigènes d'intérêt. Ensuite, elles sont une nouvelle fois rincées trois fois pendant 10 minutes dans du PBS avant d'être incubées pendant deux heures à température ambiante dans une solution de sérum d'âne (Biowest, Nuaille, France) pour bloquer les sites non-spécifiques. Le sérum d'âne est dilué à 5% dans du PBS-Triton 0,1% (PBST; PBS et Triton® X-100, Sigma-Aldrich, Steinheim, Allemagne), un détergent favorisant la perméabilité des membranes et donc la pénétration des anticorps dans le tissu. Enfin, les coupes sont incubées dans l'anticorps primaire (*Tableau 4*) dilué dans du PBST contenant 2% de sérum d'âne pendant 24 heures à 4°C.

Le lendemain, après incubation avec l'anticorps primaire, les coupes sont rincées trois fois pendant 10 minutes dans du PBS de manière à éliminer l'excédent d'anticorps primaire. Elles sont ensuite incubées pendant deux heures à température ambiante dans une solution contenant l'anticorps secondaire (*Tableau 4*) dirigé contre l'espèce de l'anticorps primaire. Après incubation, les coupes sont rincées trois fois pendant 10 minutes dans du PBS de manière à éliminer l'excédent d'anticorps secondaire, puis quelques secondes dans de l'eau ultra-pure. Finalement, elles sont montées sur des lames gélatinées, puis séchées à l'étuve avant montage entre lame et lamelle.

Le montage se fait avec du Dapi-Fluoromount-G (Southern Biotech, Birmingham, AL, USA) en guise de milieu d'inclusion. Le Dapi est une molécule fluorescente capable de se lier à l'ADN et de marquer le noyau des cellules, facilitant ainsi l'identification des différentes couches cellulaires de l'hippocampe lors de la prise d'images.

7.3. Prise d'images et quantification des cellules immunomarquées

Les images destinées à la quantification des cellules immunomarquées sont prises avec un microscope doté d'une platine motorisée en X, Y, du système ApoTome 2 et d'une caméra Orca flash 4,0 LT (Microscope ZEISS Axio Imager M2, Carl Zeiss SAS, Le Pecq, France), le tout au grossissement x20. Ces images sont prises dans une pièce obscure afin de minimiser la perte du marquage fluorescent. Elles sont effectuées sur les hippocampes entiers de chacun des deux hémisphères et les cellules des deux hippocampes gauche et droit sont quantifiées afin de randomiser l'effet de latéralisation. Les cellules sont identifiées d'après leur forme (arrondie ou ovoïde) et leur taille (entre 10 et 20 μ m de diamètre), et celles avec un immunomarquage de forte intensité sont quantifiées. La quantification des cellules est réalisée à l'aide du logiciel d'acquisition et de traitement d'images Navigateur Efficace ZEISS (Zen). Le nombre de cellules est évalué en fonction de l'aire de chacune des zones d'intérêt de l'hippocampe: CA3, CA2, CA1 et le gyrus denté.

Tableau 4: Principaux anticorps utilisés pour les marquages immunohistochimiques

Antigènes	Espèce hôte	Dilution	Fournisseur
Protéine Acide Fibrillaire Gliale (GFAP)	Lapin (polyclonal)	1 / 2 000	Dako, Glostrup, Danemark; Ref: Z0334 Lot: 00070182
<i>Ionized calcium-binding adaptor molecule 1</i> (Iba1)	Chèvre (polyclonal)	1 / 500	Abcam, Cambridge, Royaume-Uni; Ref: ab5076 Lot: GR230719-1
Parvalbumine (PV)	Souris (monoclonal)	1 / 4 000	Sigma-Aldrich, Saint-Louis, Missouri, USA; Ref: P3088 Lot: 676k4864
Somatostatine (SOM)	Lapin (polyclonal)	1 / 500	Santa-Cruz, Dallas, USA; Ref: sc-13099 Lot: K2309
Immunoglobulines de Lapin	Poulet	1 / 500	Life Technologies Molecular Probe, Saint Aubin, France; Alexa-Fluor A488 (vert) Ref: A21441 Lot: 1697089
Immunoglobulines de Chèvre	Ane	1 / 500	Life Technologies Molecular Probe, Saint Aubin, France; Alexa-Fluor A555 (rouge) Ref: A21432 Lot: 1249013

Immunoglobulines de Souris	Ane	1 / 250	Life Technologies Molecular Probe, Saint Aubin, France; Alexa-Fluor A568 (rouge) Ref: A10037 Lot: 1696197
Immunoglobulines de Lapin	Poulet	1 / 500	Life Technologies Molecular Probe, Saint Aubin, France; Alexa-Fluor A488 (vert) Ref: A21441 Lot: 1697089

8. Quantification de l'APP et de ses produits de clivage

8.1. Mise à mort et préparation des homogénats hippocampiques

Des souris spécifiquement dédiées aux dosages de l'APP, du β -CTF et de l'A β sont mises à mort à l'aide d'une injection i.p. de pentobarbital sodique en surdose (200mg/kg). Une fois anesthésiées et dépourvues de tout réflexe de mouvement des vibrisses, pupillaire et de pincement de la queue et des pattes, ces dernières sont décapitées à l'aide de ciseaux. La boîte crânienne est ensuite incisée afin d'en extraire le cerveau. Sur glace, le cerveau est tranché au scalpel au niveau de la fissure interhémisphérique, puis les hippocampes des deux hémicerveaux gauche et droit sont rapidement récoltés. Ces derniers sont enfin plongés dans de l'azote liquide à -196°C, puis conservés dans un congélateur à -80°C jusqu'aux dosages protéiques.

Pour la préparation des homogénats hippocampiques, les hippocampes congelés sont tout d'abord pesés, puis homogénéisés pendant une minute dans 10 volumes de tampon *Radio Immuno Protein Assay* (RIPA) (50mM de Tris pH 7,4; 150mM de NaCl; IGEPAL 1%; sodium-déoxycholate 0,5%; sodium dodécyl sulfate (SDS) 0,1%), additionné d'un cocktail d'inhibiteurs de protéases (PIC; Sigma-Aldrich, Saint-Louis, Missouri, USA), d'un cocktail d'inhibiteurs de phosphatases (PhosStop; Roche Life Science, Meylan, France) et de phényl méthyl sulfonyle 1mM (PMSF; Sigma-Aldrich, Saint-Louis, Missouri, USA). L'homogénat est ensuite incubé pendant une heure à 4°C sous agitation, puis centrifugé à 20 000g pendant 20 minutes à 4°C de façon à culoter les débris cellulaires. La concentration en protéines du surnageant est mesurée par spectrophotométrie (Jenway 6305, Bibby Scientific Limited, Staffordshire, Royaume-Uni) avec le kit Bio-Rad Protein Assay (Bio-Rad, Hercules, Californie, USA) basé sur la méthode de Bradford. L'absorbance des échantillons est comparée à celle de la gamme standard réalisée avec de l'albumine de sérum bovin (BSA,

Euromedex, Souffelweyersheim, France) pour permettre une mesure relative de la concentration en protéines. Finalement, des aliquots de surnageant sont conservés dans un congélateur à -20°C jusqu'au dosage de l'APP et de ses dérivés par les techniques de Western blot et d'ELISA.

8.2. Western blot

Des gels pré-coulés en polyacrylamide avec un gradient de concentration allant de 4% à 20% (Mini-proteanTM et CriterionTM, Bio-Rad, Hercules, Californie, USA) permettent de séparer les protéines (20µg / puits) et de déceler ainsi sur un même gel l'APP (100 à 110kDa), les CTFs (12 à 17kDa) et l'Aβ (4kDa). La séparation des protéines par électrophorèse se fait en conditions dénaturantes en présence de SDS afin de séparer les protéines uniquement en fonction de leur poids moléculaire. Suite à leur séparation, les protéines du gel sont transférées sur une membrane de nitrocellulose 0,2µm (Bio-Rad, Hercules, Californie, USA). Le transfert se fait dans un système de transfert Trans-Blot® TurboTM (Bio-Rad, Hercules, Californie, USA) pendant sept minutes à 25V et 2,5A. Afin de vérifier la qualité du transfert, les membranes sont révélées au rouge Ponceau S (Sigma-Aldrich, Saint-Louis, Missouri, USA). Celles-ci sont ensuite décolorées dans du tampon Tris salin (TBS) avec du Tween 20 (TBS-Tween) à 0,05% (Sigma-Aldrich, Saint-Louis, Missouri, USA). Ces dernières sont ensuite incubées pendant une heure dans du lait écrémé à 5% à température ambiante afin de bloquer les sites non spécifiques. Les membranes sont enfin incubées en présence de la solution d'anticorps primaires toute la nuit à 4°C sous agitation lente. Ces anticorps primaires sont dilués dans une solution de BSA à 2% dans du TBS-Tween à 0,05%. L'anticorps primaire 6E10 reconnaît les acides aminés 1 à 16 N-terminaux de l'Aβ humain et permet donc la détection de l'APP, des CTFs et de l'Aβ exogènes provenant du transgène *hAPP*. L'anticorps primaire APP-C-terminal reconnaît les 20 derniers acides aminés de la partie C-

terminale du transgène *hAPP* de longueur 695 acides aminés et détecte ainsi, par homologie de séquence, l'APP et les CTFs murins (endogènes) et humains (exogènes car provenant du transgène *hAPP*). L'anticorps primaire dirigé contre l'actine à 43kDa sert de contrôle de charge afin de s'assurer que la même quantité de protéines est déposée dans chaque puits.

Le jour suivant, les membranes sont rincées trois fois pendant cinq minutes dans du TBS-Tween à 0,05%. Les membranes sont ensuite incubées en présence de la solution d'anticorps secondaires pendant une heure à température ambiante sous agitation lente. Les anticorps secondaires sont couplés à la peroxydase de raifort (HRP; Jackson Immuno Research, West Grove, Pennsylvanie, USA) et dilués dans une solution de BSA à 2%. Au final, les protéines de la membrane sont révélées par chimiluminescence grâce à une solution d'*Enhanced Chemo Luminescence* (ECL; ThermoFischer Scientific, Pierce Biotechnology, Rockford, Illinois, USA), puis scannées (ChemiDoc Touch; Bio-Rad, Hercules, Californie, USA). La quantification de l'intensité des différentes protéines se fait par densitométrie grâce au logiciel informatique ImageJ avec une normalisation par rapport à l'actine.

Tableau 5: Principaux anticorps utilisés pour le Western blot

Antigènes	Espèce hôte	Dilution	Fournisseur
β -amyloïde 1-16 (6E10)	Souris (monoclonal)	1 / 10 000	Covance, Allschwil, Suisse; Ref: SIG-39320
Amino acids 676-695 (partie C-terminale) de l'APP	Lapin (polyclonal)	1 / 4 000	Sigma-Aldrich, Saint- Louis, Missouri, USA; Ref: A8717
Epitope intracellulaire du canal sodique Na _v 1.1 de rat	Lapin (polyclonal)	1 / 500	Alomone Labs, Jérusalem, Israël; Ref: ASC-001

Epitope intracellulaire du canal sodique Na _v 1.6 de rat	Lapin (polyclonal)	1 / 1 000	Alomone Labs, Jérusalem, Israël; Ref: ASC-009
Actine	Souris (monoclonal)	1 / 10 000	Sigma-Aldrich, Saint-Louis, Missouri, USA; Ref: A3853
IgG (H+L) de Souris	Chèvre	1 / 10 000	Jackson Immuno Research, West Grove, Pennsylvanie, USA; Ref: 115-001-003
IgG (H+L) de Lapin	Chèvre	1 / 10 000	Jackson Immuno Research, West Grove, Pennsylvanie, USA; Ref: 111-001-003

8.3. ELISA

La quantification de l'A β étant rendue difficile par Western blot en raison des faibles quantités de ce peptide chez les souris TgCRND8 aux âges précoces auxquels elles sont testées, j'ai opté pour une autre technique de dosage permettant la quantification d'infimes quantités de protéines, l'ELISA sandwich.

Pour les ELISA, deux kits sont utilisés: un anti- β -CTF humain de lapin et un anti-A β (1-42) humain de souris (Immuno-Biological Laboratories (IBL), Gunma, Japon).

Pour les deux kits ELISA, le protocole est le suivant.

Tout d'abord, il faut déterminer un plan de plaque pour savoir où déposer le blanc, la gamme des standards (peptides synthétiques correspondant à l'APP- β -CTF ou à l'A β (1-42) humains) et les échantillons. Les plaques de micro titration utilisées contiennent soit l'anticorps primaire monoclonal de lapin anti-APP-C humain, soit l'anticorps primaire monoclonal de souris anti-A β (38-42) humain. La gamme des standards, le blanc et les

échantillons sont préparés avec un tampon contenant de la BSA 1% et du PBS-Tween 0,05%, puis déposés dans les puits de la plaque ELISA et incubés toute la nuit à 4°C.

Le jour suivant, les plaques de micro titration sont lavées 10 fois à l'aide d'un laveur de plaque et de détergent (PBS-Tween à 0,05%) de façon à retirer les anticorps non liés. Après rinçage, seuls les complexes immuns demeurent attachés à la surface des puits. Le surplus de tampon de lavage est évacué en tapotant légèrement les plaques sur un papier absorbant.

Dans chaque puits sont ajoutés 100µL d'anticorps secondaire de souris anti-A β (N) (82^E1) humain qui permet la liaison à l'anticorps primaire. L'anticorps secondaire est couplé à l'HRP, une enzyme modificatrice de substrat qui permet de suivre l'évolution de la réaction. Cette incubation se fait pendant une heure à 4°C. Les puits sont ensuite rincés de la même manière que précédemment, afin d'éliminer les anticorps secondaires non liés.

Une quantité de 100µL d'un substrat chromogène de Tetra Methyl Benzidine (TMB) est introduite dans chaque puits. Les plaques de micro titration sont ensuite incubées pendant 30 minutes à température ambiante et à l'abri de la lumière. Par addition du substrat chromogène, la réaction chromogénique se traduit par un changement de couleur de la solution présente dans les puits qui vire alors au bleu. De manière à stopper cette réaction, 100µL d'une solution stop de TMB (1N H₂SO₄) sont introduits dans chacun des puits. Le liquide va cette fois-ci virer au jaune en présence de la solution stop.

Avant la lecture des plaques de micro titration, chaque impureté présente au-dessous des plaques doit être nettoyée. Les plaques sont lues dans un lecteur de plaque et la mesure est effectuée à une longueur d'ondes de 450nm. La lecture doit être faite dans la demi-heure qui suit l'addition de la solution stop de TMB.

L'intensité de la coloration est proportionnelle à la quantité de protéines, β -CTF ou A β ₁₋₄₂ humaines, à doser dans les puits. La gamme des standards permet de tracer une courbe représentant l'absorbance des échantillons en fonction de la concentration en peptides. Ainsi,

la quantité de β -CTF et d' $A\beta_{1-42}$ dans les échantillons est déterminée grâce à leur absorbance « rapportée » sur la courbe de standards. Pour chaque échantillon, le signal est normalisé par rapport à la concentration de protéines. Tous les dosages sont effectués en duplicats, et les échantillons avec une variation supérieure à 10% sont écartés de l'étude.

Contributions Expérimentales

Etude n°1

**Emergence des premières altérations mnésiques
chez un modèle murin transgénique de la maladie d’Alzheimer,
la souris TgCRND8**

Valentine HAMM^{1,2}, Céline Héraud^{1,2}, Jean-Bastien Bott^{1,2}, Karine Herbeaux^{1,2},
Carole Strittmatter^{1,2}, Chantal Mathis^{1,2} & Romain Goutagny^{1,2}

1- Laboratoire de Neurosciences Cognitives & Adaptatives (LNCA), Université de Strasbourg,

Faculté de Psychologie, 12, Rue Goethe, F - 67 000 Strasbourg, France

2- LNCA, UMR-7364, CNRS, Neuropôle de Strasbourg, 12, Rue Goethe, F - 67 000 Strasbourg, France

Travaux complémentaires non soumis

1. Contexte scientifique et objectifs

La MA est une pathologie neurodégénérative caractérisée par une détérioration progressive et irréversible des fonctions cognitives, plus spécifiquement de la mémoire. Les amnésies se développent dès les premiers stades de la MA. Ces affections mnésiques, qui au départ sont minimes, font partie des premiers signes inquiétants de la pathologie qui conduisent le patient à consulter. Le degré d'atteinte mnésique progresse au fil des années, jusqu'à ce que l'ensemble des systèmes de mémoire décline. Dans la MA, certaines formes de mémoire sont perturbées dès les premiers stades de la pathologie, comme la mémoire de reconnaissance et la mémoire de navigation spatiale.

Le premier objectif de ma thèse a été de caractériser le phénotype comportemental d'un modèle murin transgénique de la MA, la souris TgCRND8. De par sa pathologie amyloïde à progression rapide, cette souche murine modélise un cumul de deux formes FAD à début précoce. J'ai ainsi cherché à déterminer l'âge d'apparition des premières amnésies chez de jeunes souris TgCRND8. Pour ce faire, j'ai eu recours à des souris TgCRND8 et WT mâles issues de mêmes portées, aux deux âges précoces d'un et de deux mois, avant l'émergence des premiers dépôts amyloïdes chez ce modèle. Les performances de reconnaissance des souris TgCRND8 et WT mâles âgées d'un et de deux mois ont été évaluées à l'aide des tests de reconnaissance d'objet, de déplacement d'objet et de remplacement d'objet, tandis que leurs performances de navigation spatiale ont été évaluées avec le test du labyrinthe de Barnes.

2. Résultats

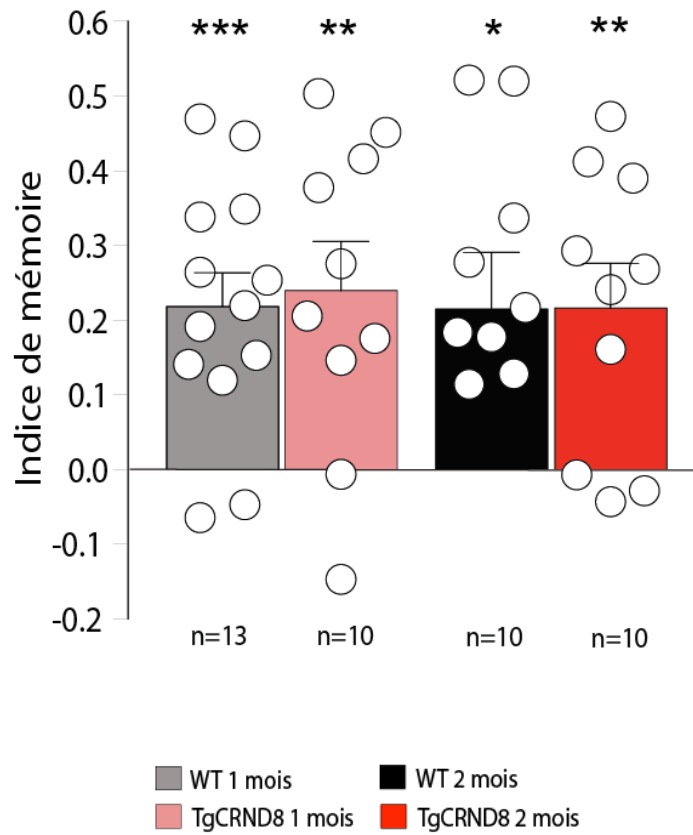
2.1. Tests d'exploration d'objets

2.1.1. Reconnaissance d'objet

Dans la tâche de reconnaissance d'objet à court terme (*Etude 1; Figure 1*), tous les groupes de souris, indépendamment de l'âge et du génotype, présentent de bonnes performances. En effet, suite aux 10 minutes du test de rétention, tous les groupes de souris présentent un indice de mémoire significativement plus élevé que le niveau du hasard qui est à zéro. Ceci atteste de l'exploration préférentielle de l'objet nouveau en comparaison à celle de l'objet familier par les différents groupes de souris (indices de mémoire significativement différents par rapport au hasard qui est à zéro: WT 1 mois: $t_{(12)} = 4,805$, $p = 0,0004$; TgCRND8 1 mois: $t_{(9)} = 3,643$, $p = 0,0054$, WT 2 mois: $t_{(9)} = 2,820$, $p = 0,0200$; TgCRND8 2 mois: $t_{(9)} = 3,603$, $p = 0,0057$).

Il n'y a pas d'interaction (absence d'interaction: ANOVA à 2 facteurs: $F_{(1,39)} = 0,02796$, $p = 0,8681$), ni d'effet âge (absence d'effet âge: ANOVA à 2 facteurs: $F_{(1,39)} = 0,04863$, $p = 0,8266$), ni d'effet génotype (absence d'effet génotype: ANOVA à 2 facteurs: $F_{(1,39)} = 0,03582$, $p = 0,8509$).

Figure 1: Phénotype comportemental des souris TgCRND8 et WT mâles âgées d'un et de deux mois dans la tâche de reconnaissance d'objet



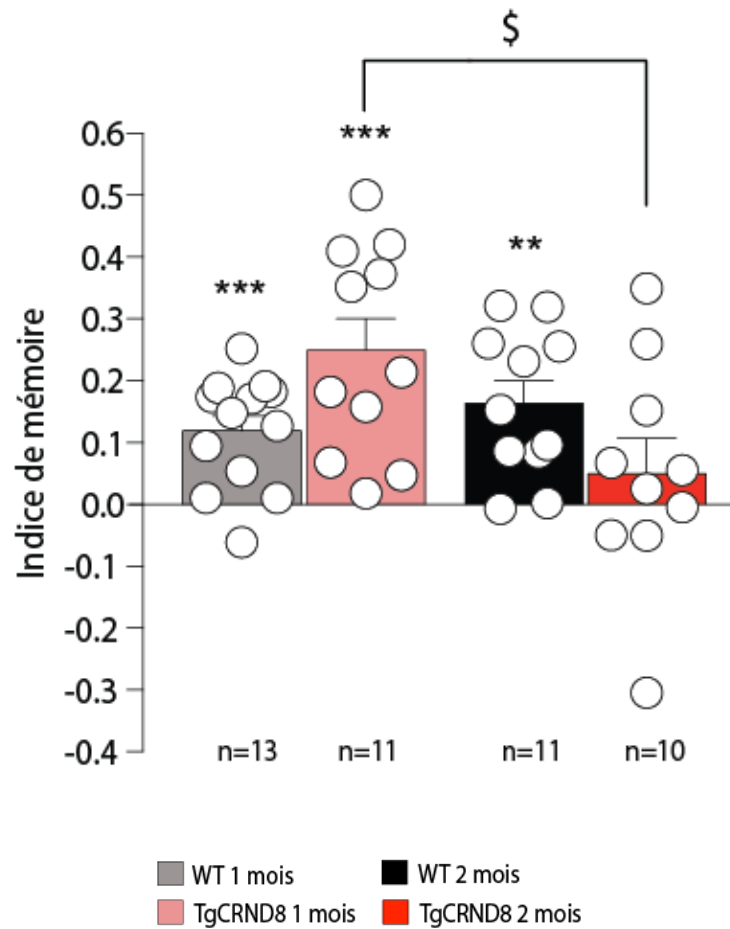
L'histogramme représente les moyennes et erreurs types des indices de mémoire ((temps d'exploration du nouvel objet – temps d'exploration de l'objet ancien) / temps d'exploration total pour les deux objets durant les 10 minutes du test de rétention) des souris WT et TgCRND8 mâles âgées d'un et de deux mois. Le niveau du hasard à zéro indique la non préférence pour l'objet nouveau. (* : $p < 0,05$; ** : $p < 0,01$; *** : $p < 0,001$, significativement différent du hasard ; n : effectif des souris ; chaque rond représente une souris)

2.1.2. Déplacement d'objet

Dans la tâche de déplacement d'objet (*Etude 1; Figure 2*), alors que les souris TgCRND8 mâles âgées d'un mois présentent de bonnes performances, avec une préférence significativement plus importante pour l'objet déplacé (indice de mémoire significativement différent par rapport au hasard qui est à zéro: TgCRND8 1 mois: $t_{(10)} = 4,893$, $p = 0,0006$), les souris TgCRND8 mâles âgées de deux mois sont déficientes dans cette même tâche (indice de mémoire par rapport au hasard qui est à zéro: TgCRND8 2 mois: $t_{(9)} = 0,8744$, $p = 0,4046$), et cela de manière significative par rapport aux souris TgCRND8 mâles âgées d'un mois (interaction significative: ANOVA à 2 facteurs: $F_{(1,41)} = 8,295$, $p = 0,0063$). Les souris WT, quant à elles, présentent de bonnes performances dans la tâche de déplacement d'objet aux deux âges d'un et de deux mois (indices de mémoire significativement différents par rapport au hasard qui est à zéro: WT 1 mois: $t_{(12)} = 4,700$, $p = 0,0005$; WT 2 mois: $t_{(10)} = 4,526$, $p = 0,0011$).

Il n'y a pas d'effet âge (absence d'effet âge: ANOVA à 2 facteurs: $F_{(1,41)} = 3,299$, $p = 0,0766$), ni d'effet génotype (absence d'effet génotype: ANOVA à 2 facteurs: $F_{(1,41)} = 0,03894$, $p = 0,8445$).

Figure 2: Phénotype comportemental des souris TgCRND8 et WT mâles âgées d'un et de deux mois dans la tâche de déplacement d'objet



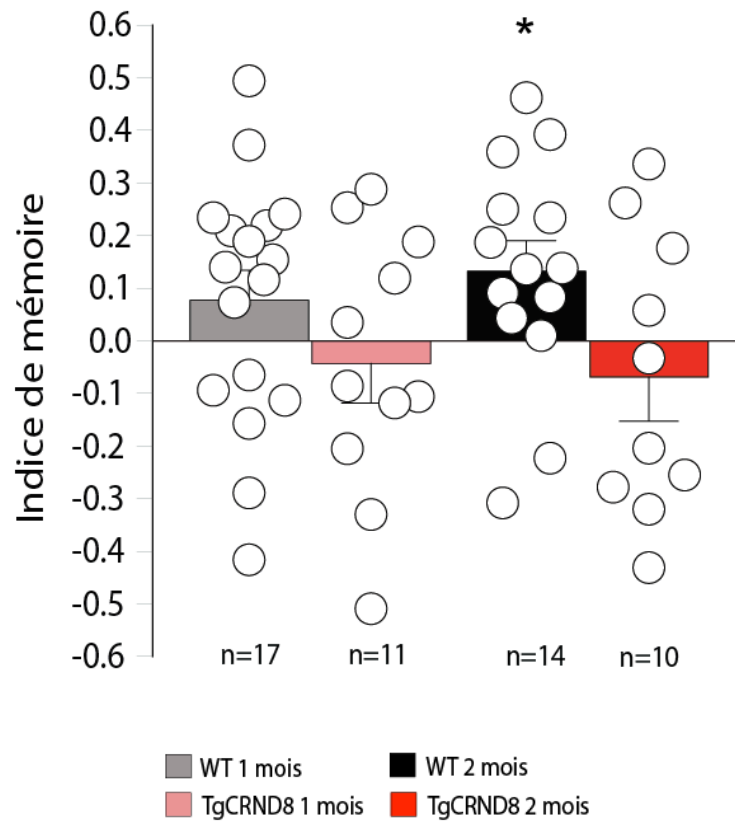
L'histogramme représente les moyennes et erreurs types des indices de mémoire ((temps d'exploration de l'objet déplacé – moyenne du temps d'exploration pour les objets non déplacés) / temps d'exploration total pour les trois objets durant les 10 minutes du test de rétention) des souris WT et TgCRND8 mâles âgées d'un et de deux mois. Le niveau du hasard à zéro indique la non préférence pour l'objet déplacé. (** : $p < 0,01$; *** : $p < 0,001$, significativement différent du hasard ; n : effectif des souris ; chaque rond représente une souris ; \$: $p < 0,05$, indice de mémoire significativement différent entre les souris TgCRND8 âgées d'un mois et celles âgées de deux mois)

2.1.3. Remplacement d'objet

Dans la tâche de remplacement d'objet (*Etude 1; Figure 3*), les souris WT et TgCRND8 mâles âgées d'un mois ne sont pas performantes car elles ne présentent pas de préférence pour l'objet familier (remplaçant) présent à un nouvel emplacement (indices de mémoire par rapport au hasard qui est à zéro: WT 1 mois: $t_{(16)} = 1,350$, $p = 0,1959$; TgCRND8 1 mois: $t_{(10)} = 0,5642$, $p = 0,5851$). A l'âge de deux mois, alors que les souris WT présentent cette fois-ci de bonnes performances (indice de mémoire significativement différent par rapport au hasard qui est à zéro: WT 2 mois: $t_{(13)} = 2,311$, $p = 0,0379$), les souris TgCRND8 conservent leurs mauvaises performances (indice de mémoire par rapport au hasard qui est à zéro: TgCRND8 2 mois: $t_{(9)} = 0,8115$, $p = 0,4380$).

Il n'y a pas d'interaction (absence d'interaction: ANOVA à 2 facteurs: $F_{(1,48)} = 0,3629$, $p = 0,5497$), ni d'effet âge (absence d'effet âge: ANOVA à 2 facteurs: $F_{(1,48)} = 0,04734$, $p = 0,8287$). En revanche, les statistiques sortent un effet génotype significatif (effet génotype significatif: ANOVA à 2 facteurs: $F_{(1,48)} = 5,592$, $p = 0,0221$). Cependant, cet effet génotype significatif n'en serait pas vraiment un car il semblerait résulter du fait que les performances des souris WT sont légèrement au-dessus de zéro, alors que celles des souris Tg sont légèrement en-dessous de zéro. Exception faite des performances faibles, mais significatives, des souris WT âgées de deux mois, les autres groupes de souris ne font pas de reconnaissance de l'objet remplacé. Par conséquent, l'effet génotype est difficile à interpréter.

Figure 3: Phénotype comportemental des souris TgCRND8 et WT mâles âgées d'un et de deux mois dans la tâche de remplacement d'objet



L'histogramme représente les moyennes et erreurs types des indices de mémoire ((temps d'exploration de l'objet familier (remplaçant) à son nouvel emplacement – temps d'exploration de l'objet familier à son ancien emplacement) / temps d'exploration total pour les deux objets durant les 10 minutes du test de rétention) des souris WT et TgCRND8 mâles âgées d'un et de deux mois. Le niveau du hasard à zéro indique la non préférence pour l'objet familier (remplaçant) présent à son nouvel emplacement. (* : $p < 0,05$, significativement différent du hasard ; n : effectif des souris ; chaque rond représente une souris)

2.2. Test de navigation spatiale dans le labyrinthe de Barnes

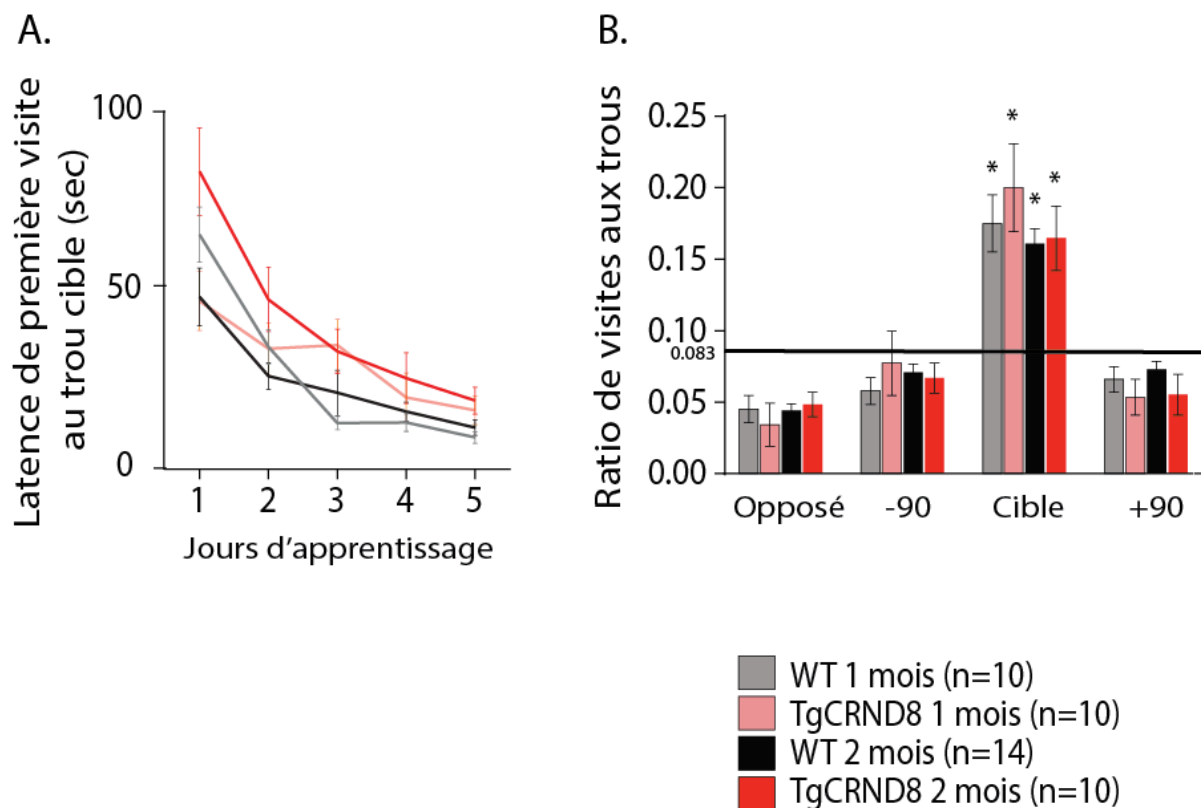
Dans la tâche de navigation spatiale en labyrinthe de Barnes, les souris, indépendamment de l'âge et du génotype, présentent de bonnes performances (*Etude 1; Figures 4 A et B*).

Durant l'apprentissage (*Etude 1; Figure 4 A*), il est observé une diminution progressive de la latence de première visite au trou cible (en secondes) au fil des cinq jours d'apprentissage pour tous les groupes de souris. Une ANOVA à trois facteurs a permis de mettre en évidence un effet génotype (effet génotype significatif: $F_{(1,39)} = 9,426$, $p = 0,004$) car les souris Tg sont moins performantes que les souris WT, un effet âge (effet âge significatif: $F_{(1,39)} = 4,117$, $p = 0,049$) pour les souris âgées de deux mois car à cet âge, la latence de première visite au trou cible est plus faible chez les souris TgCRND8 uniquement lors du premier jour d'apprentissage, comparativement aux souris âgées d'un mois, un effet jour (effet jour significatif: $F_{(4,156)} = 39,857$, $p < 0,001$) et une interaction entre le jour et l'âge (interaction significative jour et âge: $F_{(4,156)} = 4,557$, $p = 0,002$). Par contre, il n'y a pas d'interaction entre le génotype et l'âge (absence d'interaction génotype et âge: $F_{(1,39)} = 1,847$, $p = 0,182$), ni entre le jour et le génotype (absence d'interaction jour et génotype: $F_{(4,156)} = 0,406$, $p = 0,804$), ni entre le jour, le génotype et l'âge (absence d'interaction jour, génotype et âge: $F_{(4,156)} = 0,225$, $p = 0,924$). Ces résultats attestent donc de l'apprentissage progressif de la localisation du trou cible par les différents groupes de souris.

Lors du test de rétention (*Etude 1; Figure 4 B*), tous les groupes de souris explorent significativement plus le trou cible par rapport au niveau du hasard qui est à 0,083, contrairement aux autres trous (trou opposé au trou cible et trous situés à -90° et $+90^\circ$ par rapport au trou cible). Une ANOVA à trois facteurs a permis de mettre en évidence l'exploration préférentielle du trou cible par tous les groupes de souris (effet cible significatif:

$F_{(3,117)} = 54,981$, $p < 0,001$). Il n'y a pas d'effet génotype (absence d'effet génotype: $F_{(1,39)} = 0,177$, $p = 0,676$), ni d'effet âge (absence d'effet âge: $F_{(1,39)} = 2,089$, $p = 0,156$), ni d'interaction génotype et âge (absence d'interaction génotype et âge: $F_{(1,39)} = 4,022$, $p = 0,052$), ni d'interaction cible et génotype (absence d'interaction cible et génotype: $F_{(3,117)} = 0,644$, $p = 0,588$), ni d'interaction cible et âge (absence d'interaction cible et âge: $F_{(3,117)} = 0,820$, $p = 0,486$), ni d'interaction cible, génotype et âge (absence d'interaction cible, génotype et âge: $F_{(3,117)} = 0,305$, $p = 0,822$). Un test t a permis de mettre en évidence les ratios de visites par rapport au niveau du hasard à 0,083 pour: le trou opposé au trou cible (ratios de visites pour le trou opposé au trou cible: WT 1 mois: $t_{(9)} = -3,950$, $p = 0,003$; TgCRND8 1 mois: $t_{(9)} = -3,255$, $p = 0,01$; WT 2 mois: $t_{(13)} = -8,483$, $p < 0,001$ et TgCRND8 2 mois: $t_{(9)} = -4,109$, $p = 0,003$), le trou situé à -90° par rapport au trou cible (ratios de visites pour le trou situé à -90° par rapport au trou cible: WT 1 mois: $t_{(9)} = -2,693$, $p = 0,025$; TgCRND8 1 mois: $t_{(9)} = -0,275$, $p = 0,789$; WT 2 mois: $t_{(13)} = -2,085$, $p = 0,057$ et TgCRND8 2 mois: $t_{(9)} = -1,560$, $p = 0,157$), le trou cible (ratios de visites pour le trou cible: WT 1 mois: $t_{(9)} = 4,611$, $p = 0,001$; TgCRND8 1 mois: $t_{(9)} = 3,798$, $p = 0,004$; WT 2 mois: $t_{(13)} = 7,477$, $p < 0,001$ et TgCRND8 2 mois: $t_{(9)} = 3,608$, $p = 0,007$) et le trou situé à $+90^\circ$ par rapport au trou cible (ratios de visites pour le trou situé à $+90^\circ$ par rapport au trou cible: WT 1 mois: $t_{(9)} = -1,972$, $p = 0,080$; TgCRND8 1 mois: $t_{(9)} = -2,392$, $p = 0,040$; WT 2 mois: $t_{(13)} = -1,836$, $p = 0,089$ et TgCRND8 2 mois: $t_{(9)} = -1,959$, $p = 0,086$). Ces analyses soulignent d'autant plus l'exploration significativement préférentielle du trou cible par tous les groupes de souris durant le test de rétention du labyrinthe de Barnes.

Figure 4: Phénotype comportemental des souris TgCRND8 et WT mâles âgées d'un et de deux mois dans la tâche de navigation spatiale dans le labyrinthe de Barnes



A. **Apprentissage** - Le graphique représente les moyennes et erreurs types de trois essais journaliers concernant l'évolution de la latence de première visite au trou cible au fil des cinq jours d'apprentissage pour les souris WT et TgCRND8 mâles âgées d'un et de deux mois.

B. **Test de rétention** - L'histogramme représente les moyennes et erreurs types de trois essais journaliers obtenues par les souris WT et TgCRND8 mâles âgées d'un et de deux mois. Le ratio de visites correspond au nombre de visites à un trou d'intérêt (trou cible, trou opposé au trou cible ou trous situés à -90° et $+90^{\circ}$ par rapport au trou cible) divisé par le nombre total de visites dans tous les trous confondus. Le niveau du hasard à 0,083 indique la non préférence pour un trou en particulier. (* : $p < 0,05$, significativement différent du hasard)

3. Discussion

Cette première étude a mis en évidence le fait qu'à l'âge précoce d'un mois, les souris WT, tout comme les souris TgCRND8, sont performantes dans les tâches de reconnaissance et de déplacement d'objet, ainsi que dans le labyrinthe de Barnes. En revanche, les souris WT et TgCRND8 ne parviennent pas à déceler le remplacement d'un objet à l'âge d'un mois. Il est important de souligner que les mauvaises performances des souris WT et TgCRND8 âgées d'un mois dans le test de remplacement d'objet ne peuvent s'expliquer par un manque d'interaction avec les objets (dû à de l'anxiété, de la fatigue ou un manque de motivation). En effet, indépendamment de l'âge et du génotype, les différents groupes de souris présentent les mêmes niveaux d'exploration des objets dans toutes les tâches de reconnaissance. Il est donc possible que les souris âgées d'un mois n'aient pas encore les capacités pour accomplir le test de remplacement d'objet. A l'âge de deux mois, les souris TgCRND8 présentent des déficits dans les tâches de déplacement et de remplacement d'objet, à l'inverse des souris WT qui elles sont performantes. Toutefois, les souris TgCRND8, tout comme les souris WT, sont performantes aux deux âges dans les tâches de reconnaissance d'objet et du labyrinthe de Barnes.

La première question qui émane de ces résultats comportementaux est de savoir si l'ontogénie des circuits cérébraux chez les souris serait assez mature pour la réalisation des différentes tâches comportementales aux âges précoces d'un et de deux mois. Les souris mâles sont considérées « pubères » entre 28 et 40 jours post-nataux, la puberté correspondant à l'étape du développement durant laquelle les organes reproducteurs deviennent fonctionnels. Les souris mâles sont considérées « adolescentes » de 25 à 60 jours. De ce fait, il est possible qu'aux âges d'un mois (30 jours post-nataux) et de deux mois (60 jours post-nataux), les souris considérées comme « adolescentes » n'aient pas encore atteint une maturité cérébrale

suffisante pour la réalisation de certaines tâches comportementales comme celle du remplacement d'objet.

Ricceri et collaborateurs (*Ricceri et al., 2000*) ont étudié l'ontogénie de la discrimination de la nouveauté et du remplacement d'objet chez des souris CD-1 mâles et femelles âgées de 18, 28, 46 et 90 jours post-nataux. Les performances des souris CD-1 ont été évaluées à l'aide d'un test se déroulant dans un champ ouvert et constitué de sept sessions successives séparées chacune de deux minutes. Dans la première session, l'animal explore le champ ouvert dépourvu d'objet. Durant les sessions deux à quatre, quatre objets sont présentés et positionnés aux quatre coins du champ ouvert. Lors des sessions cinq et six, deux de ces objets ont échangé leurs places (remplacement d'objet) et dans la dernière session, l'un des quatre objets est remplacé par un nouvel objet (reconnaissance d'objet). Les souris âgées de 18 jours post-nataux sont incapables de détecter la nouveauté et le remplacement d'objet. A 28 et 46 jours post-nataux, les souris présentent une nette préférence pour la nouveauté de l'objet, explorant activement l'objet nouveau (reconnaissance d'objet), alors qu'à ces mêmes âges, l'exploration n'est pas significativement dirigée vers les objets ayant échangé leurs places (remplacement d'objet). Il est donc possible que les souris âgées de 28 à 46 jours post-nataux n'aient pas atteint un degré de maturité cérébrale suffisant pour permettre la détection du remplacement d'un objet par un autre. En revanche, une réponse significative à cette permutation de place a lieu dès l'âge post-natal de 90 jours.

L'étude de Ricceri et collaborateurs (*Ricceri et al., 2000*) argumente en faveur du fait que les souris WT et TgCRND8 mâles, dès l'âge d'un mois, ont déjà acquis une maturité cérébrale suffisante pour la détection de la nouveauté d'un objet, confirmant ainsi les bonnes performances de ces souris dans la tâche de reconnaissance d'objet à l'âge d'un mois. Cette maturité cérébrale ne serait toutefois pas suffisante pour permettre la détection du remplacement d'un objet par un autre, que ce soit chez les souris WT ou les souris TgCRND8

mâles âgées d'un mois. Les bonnes performances des souris WT et TgCRND8 mâles âgées d'un mois dans le protocole à trois objets de la tâche de déplacement d'objet, laissent suggérer qu'à cet âge précoce, les circuits cérébraux nécessaires à la détection d'un changement de position d'un objet, indépendamment de son identité, sont déjà efficaces.

Il est intéressant de noter que sur la figure 3 illustrant la détection du remplacement d'objet, les résultats individuels des souris WT et TgCRND8 mâles âgées d'un mois (comme indiqués par les ronds), montrent une très grande variabilité inter-individuelle de part et d'autre du niveau du hasard à zéro. Si l'on prend en considération le fait qu'à l'âge d'un mois la puberté pourrait être inégale entre les individus, les souris ayant des performances au-dessus du hasard seraient pubères, tandis que celles dont les performances sont inférieures à zéro seraient encore pré-pubères. Ainsi, les souris pré-pubères n'auraient peut-être pas encore atteint une maturité cérébrale suffisante pour la détection du remplacement d'un objet par un autre.

De manière intéressante, le décours de l'ontogénie des circuits cérébraux qui soutiennent ces tâches de reconnaissance semblerait être comparable entre la Souris et le Rat. En effet, d'après Ainge et Langston (*Ainge and Langston, 2012*), la mémoire qui permet l'association entre l'identité des objets et leur localisation dans l'espace (remplacement d'objet) serait bien plus lente à se développer que la mémoire pour l'identité des objets (reconnaissance d'objet) (*Ainge and Langston, 2012*). En effet, chez le Rat, les circuits cérébraux permettant la reconnaissance d'objet sont fonctionnels dès l'âge post-natal de 24 jours. En revanche, il faut attendre 30 jours post-nataux pour que les circuits cérébraux soient assez matures pour permettre la détection du remplacement d'un objet, ce qui est un peu plus tôt que chez la Souris, pour laquelle le déficit est encore apparent à 46 jours post-nataux (*Ricceri et al., 2000*).

Une étude (*Francis et al., 2012*) a mis en évidence le fait que des souris TgCRND8 âgées de deux mois seraient déficitaires dans la tâche de reconnaissance d'objet. Ces résultats sont contradictoires avec ceux obtenus dans mon étude montrant les bonnes performances des souris TgCRND8 mâles dans ce même test aux deux âges d'un et de deux mois. Cette divergence des résultats pourrait notamment s'expliquer par le fait que ces auteurs aient combiné les performances de souris mâles et femelles alors que j'ai focalisé mes recherches exclusivement sur les mâles. Transposés à l'Homme, ces résultats suggèrent qu'il existerait une inégalité femme-homme dans la MA, car les femmes ont plus de risques d'être affectées par la pathologie que les hommes (*Lautenschlager et al., 1996; Rountree et al., 2012*). En effet, les hormones féminines, en particulier les œstrogènes, influenceraient la physiopathologie amyloïde (*Chen et al., 2006; Carroll et al., 2007*). C'est la raison pour laquelle les études entreprises dans le cadre de ma thèse se sont principalement focalisées sur l'utilisation de souris mâles.

Les structures cérébrales qui sous-tendent la mémoire de reconnaissance et la mémoire de navigation spatiale font partie de la formation hippocampique, un système logé au sein du lobe temporal médian. Comme évoqué dans la partie « Mémoire » de l'introduction de ce manuscrit, la contribution de l'une ou l'autre des structures cérébrales appartenant à la formation hippocampique ne serait pas la même dépendamment de la tâche comportementale.

Les bonnes performances des souris TgCRND8 mâles âgées d'un et de deux mois dans la tâche de reconnaissance d'objet avec un court délai de rétention laissent suggérer que le cortex périrhinal, une structure cérébrale particulièrement cruciale pour la discrimination d'objets entre eux (*Kesner et al., 2001; Bachevalier and Nemanic, 2008*), ne serait pas impacté par la pathologie amyloïde chez ce modèle murin à ces jeunes âges. Les bonnes performances des souris TgCRND8 mâles âgées d'un mois, et leurs mauvaises performances à l'âge de deux mois, dans la tâche de déplacement d'objet, laissent suggérer que

l'hippocampe, une structure cérébrale essentielle pour la détection du déplacement d'un objet (*Save et al., 1992*), serait altéré par la pathologie amyloïde chez ce modèle murin à partir de deux mois. Le fait que les souris WT et TgCRND8 mâles âgées d'un mois ne parviennent pas à résoudre la tâche de remplacement d'objet laisserait suggérer que le cortex entorhinal, une structure cérébrale indispensable à la réalisation de ce test (*Wilson et al., 2013a, 2013b*), mettrait plus de temps à devenir fonctionnel, en comparaison au cortex périrhinal et à l'hippocampe. Enfin, le fait que les souris TgCRND8 mâles âgées de deux mois conservent ce déficit par rapport aux souris WT suggérerait qu'à cet âge, le cortex entorhinal serait atteint par la pathologie amyloïde.

Etude n°2

**Differential contribution of APP metabolites to early cognitive deficits
in a TgCRND8 mouse model of Alzheimer's disease**

Valentine HAMM^{1,2}, Céline Héraud^{1,2}, Jean-Bastien Bott^{1,2}, Karine Herbeaux^{1,2},
Carole Strittmatter^{1,2}, Chantal Mathis^{1,2} & Romain Goutagny^{1,2}

- 1- Laboratoire de Neurosciences Cognitives & Adaptatives (LNCA), Université de Strasbourg,
Faculté de Psychologie, 12, Rue Goethe, F - 67 000 Strasbourg, France
- 2- LNCA, UMR-7364, CNRS, Neuropôle de Strasbourg, 12, Rue Goethe, F - 67 000 Strasbourg,
France

Article accepté par le journal *Science Advances* le 28 décembre 2016

1. Contexte scientifique et objectifs

Même si l'étiologie de la MA demeure encore méconnue à ce jour, l'hypothèse amyloïde met en avant le fait que le peptide A β induirait un dysfonctionnement des réseaux neuronaux et serait de ce fait responsable de l'altération des fonctions cognitives. Sur la base de l'hypothèse amyloïde, de nombreux essais thérapeutiques ont eu pour objectif d'abaisser les niveaux d'A β , principalement par l'utilisation d'inhibiteurs du complexe γ -secrétase et d'anticorps dirigés contre le peptide A β . Paradoxalement, la plupart de ces essais cliniques ont échoué, car ils amélioraient peu, voire aggravaient, les fonctions cognitives et étaient souvent accompagnés de nombreux effets indésirables. Ces échecs thérapeutiques laissent à penser que (1) l'hypothèse amyloïde actuelle serait incomplète, l'A β ne pouvant être responsable à lui seul de tous les aspects néfastes de la pathologie, et/ou (2) les traitements actuellement disponibles sur le marché seraient administrés trop tardivement, alors que la MA est déjà trop avancée et que les dommages neuronaux sont trop étendus pour pouvoir être contrecarrés pharmacologiquement.

L'hypothèse principale de ma thèse, qui a fait l'objet d'un article scientifique accepté par le journal *Science Advances*, **est que d'autres fragments dérivés du clivage amyloïdogénique de l'APP**, tel que le β -CTF, précurseur direct du peptide A β , pourraient être **responsables de l'émergence de troubles mnésiques précoces** chez les patients affectés par la MA.

Pour tenter de répondre à cette hypothèse, ma seconde étude a principalement été réalisée avec des souris WT et TgCRND8 mâles âgées de deux mois et provenant de mêmes portées. Elle m'a ainsi permis d'étudier l'influence du transgène *hAPP* sur les niveaux d'expression de l'APP, du β -CTF et de l'A β , l'activité oscillatoire et les performances comportementales de ces souris mâles âgées de deux mois.

De par la présence du transgène *hAPP* et des doubles mutations Swedish et Indiana qui influencent respectivement les propriétés de clivage amyloïdogénique de l'APP par les secrétases β et γ chez les souris TgCRND8, des techniques de Western blot et d'ELISA m'ont permis dans un premier temps de doser les niveaux d'APP, de β -CTF et d'A β hippocampiques chez ces souris et de les comparer à ceux des souris WT.

Dans la MA, certaines formes de mémoire sont affectées dès les premiers stades de la pathologie, comme la mémoire de reconnaissance. Dans ma première étude, j'ai pu mettre en évidence un déficit de mémoire de déplacement et de remplacement d'objet chez les souris TgCRND8 mâles âgées de deux mois. Chacune de ces formes de mémoire repose sur un dialogue complexe entre diverses structures cérébrales siégeant au sein de la formation hippocampique. L'échange d'informations entre ces différentes structures est rendu possible grâce à l'activité oscillatoire. De ce fait, l'activité oscillatoire des souris WT et TgCRND8 mâles âgées de deux mois et anesthésiées à l'uréthane a été analysée à l'aide d'enregistrements électrophysiologiques *in vivo* multi-sites dans les différentes strates du champ ammonique CA1 de l'hippocampe. Suite à ces enregistrements, des marquages immunohistochimiques des interneurons PV et SOM, connus pour être spécifiquement impliqués dans la genèse des oscillations thêta et gamma, ont été entrepris afin de vérifier si la diminution ou l'augmentation potentielles de ces interneurons pourraient altérer l'activité oscillatoire hippocampique.

Enfin, une approche pharmacologique, qui consistait en l'administration *per os* d'un inhibiteur de la β -secrétase (LY-2811376), d'un inhibiteur du complexe γ -secrétase (Semagacestat) ou d'un véhicule, m'a permis de cibler respectivement l'activité des secrétases β et γ , et leurs rôles respectifs sur le niveau d'expression des métabolites amyloïdogéniques de l'APP, le β -CTF et l'A β , et l'émergence des premiers troubles mnésiques des souris TgCRND8 mâles dans les tâches de déplacement et de remplacement d'objet.

**Differential contribution of APP metabolites to early cognitive deficits
in a TgCRND8 mouse model of Alzheimer's disease**

Valentine Hamm^{1,2}, Céline Héraud^{1,2}, Jean-Bastien Bott^{1,2}, Karine Herbeaux^{1,2}, Carole Strittmatter^{1,2}, Chantal Mathis^{1,2} & Romain Goutagny^{1,2*}

- 1- Laboratoire de Neurosciences Cognitives et Adaptatives (LNCA), Université de Strasbourg, Faculté de Psychologie, 12 rue Goethe, F-67000 Strasbourg, France.
- 2- LNCA, UMR 7364, CNRS, Neuropôle de Strasbourg, 12 rue Goethe, F-67000 Strasbourg, France.

One sentence summary: We showed that some early memory deficits in a pre-plaque mouse model of Alzheimer's disease are A β -independent, explaining the limited efficacy of A β -centric therapeutics.

*: **Corresponding author:** Romain GOUTAGNY

CNRS UMR 7364, Université de Strasbourg

Laboratoire de Neurosciences Cognitives et Adaptatives

12, rue Goethe 67 000 Strasbourg, FRANCE

Email: goutagny@unistra.fr

Tel: +33 (0) 3 68 85 19 28

Fax: +33 (0) 3 68 85 19 58

Abstract

Alzheimer's disease (AD) is a neurodegenerative pathology commonly characterized by a progressive and irreversible deterioration of cognitive functions, especially memory. Even though the etiology of AD remains unknown, a consensus has emerged on the amyloid hypothesis, which posits that increased production of soluble amyloid beta peptide ($A\beta$) induces neuronal network dysfunctions and cognitive deficits. However, the relative failures of $A\beta$ -centric therapeutics suggest that the amyloid hypothesis is incomplete and/or that treatments are given too late in the course of AD, when neuronal damages are already too extensive. As such, it is striking to see that few studies have extensively characterized from anatomy to behavior, the alterations associated with pre-amyloid stages in mouse models of AD amyloid pathology. To fulfill this gap, we examined memory capacities, as well as hippocampal network anatomy and dynamics, in young adults' pre-plaque male TgCRND8 mice, when hippocampal $A\beta$ levels are still low. We showed that at this stage, TgCRND8 mice present alterations in hippocampal inhibitory networks and gamma oscillations. Further, these mice exhibit deficits, only in a subset of hippocampal-dependent memory tasks, which are all affected at later stages. Finally, using a pharmacological approach, we showed that some of these early memory deficits are $A\beta$ independent. Our results could partly explain the limited efficacy of $A\beta$ -directed treatments and favor multi-therapy approaches for an early symptomatic treatment for AD.

Introduction

Alzheimer's disease (AD) is a neurodegenerative pathology commonly characterized by a progressive and irreversible deterioration of cognitive functions, especially memory, which accentuates with the progression of the disease. Even though the etiology of AD remains unknown, a consensus has emerged on the amyloid hypothesis (1) which posits that the A β peptide, major constituent of the amyloid plaques, induces neuronal network dysfunctions and is therefore responsible for the alteration of cognitive functions (2). A β derives from the amyloidogenic cleavage of the transmembrane amyloid precursor protein (APP), first by the beta-secretase enzyme (β -secretase or BACE-1), which generates soluble APP (sAPP) and the β -C-terminal fragment (β -CTF, also called C99). β -CTF is then cleaved by the gamma-secretase enzyme (γ -secretase) to generate the A β peptide and the amyloid intracellular domain (AICD). A β , principally A β containing 42 amino acids (A β ₄₂), aggregates to form A β oligomers and extracellular amyloid plaques. Since more than fifteen years, it is becoming clear that neural networks and memory impairments are due to increased brain levels of soluble forms of A β (3,4) rather than amyloid fibrils or amyloid plaques (5). Thus, a lot of efforts have been deployed with the aim of lowering A β levels as a possible treatment for AD, mainly by using γ -secretase inhibitors. However, these drugs paradoxically induce no improvement, or even a worsening of cognitive functions, and/or have drastic side effects that preclude their use as suitable therapeutics for AD (6). The lack of obvious beneficial effects on cognition suggests that A β alone is unable to account for all aspects of the disease (7,8). Accordingly, other amyloid factors, such as β -CTF (9-15), AICD (16) or the newly described CTF- η (17) could represent possible culprits in early AD. Therefore, characterizing whether different APP cleavage products contribute differentially to early cognitive deficits (*i.e.* before amyloid plaques apparition) is of utmost importance. To this aim, we performed a comprehensive characterization of two-month-old male TgCRND8 mice and their non-

transgenic (NTg) control littermates. At this age, TgCRND8 mice exhibit no plaques and low levels of A β , associated with high expression of β -CTF, within the hippocampus. We first showed that these mice present drastic alterations in CA1 inhibitory networks and gamma oscillations, indicating that hippocampal networks are affected early in the time course of the amyloid pathology. Even if multiple forms of memory are affected in AD, specific functions such as recognition memory for objects, detection of spatial changes and spatial navigation seem precociously altered (18-20). Although these forms of memory rely on complex inter-structure dialogues encompassing the temporal lobe and the prefrontal cortex, most of them are known to depend on the integrity of hippocampal networks (for a recent review on recognition memory, see (21)). Therefore, the early hippocampal alterations reported in young pre-plaque male TgCRND8 mice might be responsible for some subtle memory impairments. Accordingly, pre-plaque TgCRND8 mice exhibit a particular pattern of memory deficits: they are impaired in both spatial object location and object-place association tasks, but they perform well, as their NTg control littermates, in the novel object recognition task and in the Barnes maze spatial navigation task. Finally, since both β -CTF and A β were detected in the hippocampus of pre-plaque TgCRND8 mice, it was critical to assess the respective role, if any, of each APP fragment, in the reported memory deficits. In order to target different APP cleavage products, we chronically treated TgCRND8 mice and their NTg littermates with either a β - or a γ -secretase inhibitor. We showed that behavioral deficits in the spatial object location task were most likely A β -dependent since they were rescued by both the β - and γ -secretase inhibitors which preclude A β generation, whereas deficits in the object-place association task were likely A β -independent since they were rescued only by the β -secretase inhibitor which prevents both A β and β -CTF production. Further, we showed that A β and β -CTF likely act on specific hippocampal networks. Taken together, our study indicates

differential contributions of APP amyloid metabolites to early memory deficits highlighting the complexity to find a proper therapeutic strategy against AD.

Results

Hippocampal amyloidogenic state in young TgCRND8 mice

To characterize the hippocampal amyloid state in young pre-plaque male TgCRND8 mice (before three months of age (22)), we performed Western blot analysis of whole hippocampal extracts using the APP C-term antibody (which recognizes murine as well as human mutated APP and related proteolytic products) in one and two-month-old TgCRND8 and NTg control littermate mice. As already described (9,23), pre-plaque TgCRND8 mice exhibit an age-dependent increase of CTF levels in the hippocampus (two-way ANOVA: interaction age x genotype: $F_{(1,22)} = 4.342$, $p = 0.049$, Bonferroni *post-hoc* analysis between one and two-month-old TgCRND8: $t_{(22)} = 4.262$, $p = 0.0019$; figure 1A). The anti-human A β antibody (6E10), applied on the same samples, did not detect A β at these ages but confirmed the increased level of human β -CTF (supplementary figure S1). To test whether A β was present in hippocampal networks, we performed ELISA analyses on a subset of these extracts. This approach allowed the detection of very small quantities of A β (around 0.2ng/mg of hippocampal protein homogenates). While A β is not detectable in NTg mice, low levels are present in TgCRND8 mice, starting at one month of age, with a tendency to increase between one and two months ($t_{(8)} = 1.505$, $p = 0.1707$; figure 1B).

Therefore, in addition to β -CTF, hippocampi of young pre-plaque male TgCRND8 mice also contain A β .

Hippocampal network structure and function in young TgCRND8 mice

To determine if the amyloidogenic state described above could be linked to alterations in hippocampal activity, as already described *in vitro* (9), we performed *in vivo* multi-site electrophysiological recordings in urethane anaesthetized mice. We used 16-channels linear silicon probes in order to simultaneously record from different layers of the dorsal

hippocampus (CA1, from *Stratum Oriens* to *Stratum Lacunosum Moleculare*; figure 2A). Both TgCRND8 (n=8) and NTg (n=11) mice exhibit clear theta oscillations after a sensory stimulation in all CA1 layers (figure 2A). We then quantified the integrated power of total, theta, slow gamma (SG) and fast gamma (FG) oscillations in the CA1 area. No differences are found between genotypes in both total and theta powers (two-way ANOVA for total power: genotype effect: $F_{(1,17)} = 0.3680$, $p = 0.5521$ and two-way ANOVA for theta power: genotype effect: $F_{(1,17)} = 0.2852$, $p = 0.6002$; figure 2B). However, a slight decrease in theta frequency is observed (NTg vs TgCRND8: $t_{(17)} = 2.195$, $p = 0.0423$). Interestingly, the gamma oscillatory activity is largely impaired in young TgCRND8 mice in both the slow (two-way ANOVA for SG power: interaction depth x genotype: $F_{(8,136)} = 3.182$, $p = 0.0024$; figure 2B) and fast gamma ranges (two-way ANOVA for FG power: interaction depth x genotype: $F_{(8,136)} = 2.299$, $p = 0.0242$; figure 2B).

At the cellular level, inhibitory interneurons expressing either parvalbumin (PV) or somatostatin (SOM) have been critically linked to hippocampal oscillatory activity (24,25) and have been shown to be precociously altered in mouse models of AD (26,27). We therefore performed immunolabelling of PV and SOM interneurons in the hippocampus of pre-plaque TgCRND8 mice and their NTg littermates. More specifically, we quantified the number of PV and SOM interneurons in the different subfields of the dorsal hippocampus. While no differences are found in the number of SOM interneurons (two-way ANOVA: genotype effect: $F_{(1,17)} = 0.2589$, $p = 0.6265$; figure 3A), we were able to show that TgCRND8 mice exhibit a significant decrease of PV interneurons, specifically in the CA1 area (two-way ANOVA: genotype effect: $F_{(1,7)} = 7.461$, $p = 0.0293$; hippocampal subfield effect: $F_{(3,21)} = 212.5$, $p < 0.0001$, Bonferroni's *post-hoc* test for CA1: $t_{(28)} = 3.680$, $p = 0.0039$; figure 3A).

To confirm that this decrease in the number of immunofluorescent PV interneurons found in pre-plaque TgCRND8 mice resulted from a decrease in the number of cells rather than a

decrease in PV expression *per se*, we quantified the level of voltage-gated sodium channel subunits NaV 1.1 and 1.6 which are predominant in PV cells (26). Accordingly, we found that TgCRND8 mice exhibit a significant decrease in the expression of NaV 1.6 (NTg *vs* TgCRND8: $t_{(9)} = 3.1$, $p = 0.0127$) and also a clear tendency towards a decrease for the NaV 1.1 subunit (NTg *vs* TgCRND8: $t_{(9)} = 2.015$, $p = 0.0747$; figure 3B).

Taken together, these results indicate that young pre-plaque male TgCRND8 mice exhibit profound early alterations in dorsal hippocampal CA1 PV inhibitory networks likely leading to altered gamma oscillations.

Behavioral performances of young TgCRND8 mice

Hippocampal oscillatory activity has been described as a critical player in memory encoding, consolidation and retrieval. To determine whether the specific alterations found in dorsal hippocampal CA1 networks could be linked to cognitive deficits, we performed a battery of behavioral tests in young adult two-month-old male TgCRND8 and NTg mice. We first used three tests relying on spatial information treatment by dorsal CA1 hippocampal networks: the spatial object location task (28, 29), the object-place association task (28, 30) and the Barnes maze task (31).

TgCRND8 mice are deeply impaired in both the spatial object location task (different from chance level: NTg: $t_{(13)} = 2.311$, $p = 0.0379$ and TgCRND8: $t_{(9)} = 0.8115$, $p = 0.483$; group difference: NTg *vs* TgCRND8: $t_{(22)} = 1.735$, $p = 0.0968$; figure 4A and supplementary figure S2) and the object-place association task (different from chance level: NTg: $t_{(13)} = 2.311$, $p = 0.0379$ and TgCRND8: $t_{(9)} = 0.8115$, $p = 0.483$; group difference: NTg *vs* TgCRND8: $t_{(22)} = 2.046$, $p = 0.05$; figure 4B and supplementary figure S3). However, they perform as their NTg littermates in the Barnes maze, either in the learning phase or during the probe test (two-way

ANOVA for learning: genotype effect: $F_{(1,21)} = 1.896$, $p = 0.183$ and two-way ANOVA for probe: genotype effect: $F_{(1,21)} = 1.595$, $p = 0.2205$; figure 4C and supplementary figure S4).

Mice were also tested in a short-term novel object recognition task, which is mainly considered as hippocampal-independent (see (21) for a recent review). TgCRND8 mice perform as well as their respective NTg littermates, with a clear detection of the novel object (different from chance level: NTg: $t_{(13)} = 4.255$, $p = 0.0009$ and TgCRND8: $t_{(12)} = 3.151$, $p = 0.0084$; group difference: NTg vs TgCRND8: $t_{(25)} = 0.8203$, $p = 0.4198$; figure 4D and supplementary figure S5).

Taken together, these results indicate that young pre-plaque male TgCRND8 mice exhibit early cognitive deficits only in a subset of hippocampal-dependent tasks.

Differential involvement of β -CTF and $A\beta$ in early cognitive deficits

Since both β -CTF and $A\beta$ were detected in the hippocampus of young pre-plaque male TgCRND8 mice, it was critical to assess their respective role, if any, in the cognitive deficits reported above. To do so, we chronically treated NTg and TgCRND8 mice with either a β -secretase inhibitor (LY-2811376, 15mg/kg every two days for one month between one and two months; this drug decreases both β -CTF and $A\beta$ levels without affecting the expression of APP; (32)) or a γ -secretase inhibitor (Semagacestat, 10mg/kg/day for six days; this drug decreases $A\beta$ levels but increases β -CTF contents; (12)). Mice were tested at the age of two months in the spatial object location task and then the object-place association task.

None of the treatments have an effect on memory performances in NTg mice (one-way ANOVA for the spatial object location task: $F_{(2,41)} = 0.3607$, $p = 0.6993$ and one-way ANOVA for the object-place association task: $F_{(2,42)} = 0.2040$, $p = 0.8163$; figure 5A). Both treatments are able to rescue retention performances of TgCRND8 mice in the spatial object location task (different from chance level: NTg-Vehicle: $t_{(23)} = 6.61$, $p < 0.0001$; NTg-LY-

2811376: $t_{(6)} = 6.951$, $p = 0.0004$; NTg-Semagacestat: $t_{(12)} = 4.444$, $p = 0.0008$; TgCRND8-Vehicle: $t_{(21)} = 0.6681$, $p = 0.5113$; TgCRND8-LY-2811376: $t_{(9)} = 3.106$, $p = 0.0126$ and TgCRND8-Semagacestat: $t_{(11)} = 2.303$, $p = 0.0418$; figure 5A) without affecting the total exploration time during the acquisition trial (supplementary figures S6 and S7). The two-way ANOVA only reveals a genotype effect ($F_{(1,82)} = 7.156$, $p = 0.009$) and the Bonferroni *post-hoc* analysis shows that TgCRND8 mice exhibit a decrease in retention performances compared to NTg littermates, only in the vehicle-treated group ($t_{(82)} = 3.3$, $p = 0.0043$). Surprisingly, only the LY-2811376 treatment is able to rescue memory performances in the object-place association task, with no effect of the Semagacestat treatment (different from chance level: NTg-Vehicle: $t_{(24)} = 3.259$, $p = 0.0033$; NTg-LY-2811376: $t_{(6)} = 7.405$, $p = 0.0003$; NTg-Semagacestat: $t_{(11)} = 2.264$, $p = 0.0448$; TgCRND8-Vehicle: $t_{(19)} = 3.523$, $p = 0.0023$; TgCRND8-LY2811376: $t_{(9)} = 2.230$, $p = 0.05$ and TgCRND8-Semagacestat: $t_{(10)} = 0.9314$, $p = 0.3736$; figure 5B). Neither the LY-2811376 treatment, nor the Semagacestat one, affect total object exploration during the acquisition trial. The two-way ANOVA reveals a genotype effect ($F_{(1,80)} = 13.98$, $p = 0.0003$) and a treatment effect ($F_{(2,80)} = 3.594$, $p = 0.032$) without interaction ($F_{(2,80)} = 1,299$, $p = 0.2786$). The Bonferroni *post-hoc* analysis reveals that TgCRND8 mice exhibit a decrease in retention performances compared to NTg littermates in both the vehicle-treated group ($t_{(80)} = 4.176$, $p = 0.0002$) and the Semagacestat treated group ($t_{(80)} = 2.429$, $p = 0.05$) but not in the LY-2811376 one ($t_{(80)} = 0.7348$, $p > 0.999$). To confirm the effect of both treatments on hippocampal APP metabolite expression, we quantified the levels of A β using ELISA and those of β -CTF using Western-blot analysis (figure 5C). As already shown (12, 32), we found that hippocampal A β concentration is reduced following both treatments (one-sample t-test against TgCRND8-Vehicle: TgCRND8-LY-2811376: $t_{(4)} = 2.536$, $p = 0.0642$ and TgCRND8-Semagacestat: $t_{(8)} = 4.346$, $p = 0.0026$). In addition, we also confirmed that hippocampal β -CTF contents are decreased following the LY-2811376

treatment but increased after the Semagacestat one (one-sample t-test against TgCRND8-Vehicle: TgCRND8-LY-2811376: $t_{(4)} = 2.536$, $p = 0.0642$ and TgCRND8-Semagacestat: $t_{(8)} = 4.346$, $p = 0.0026$). In addition, we also confirmed that hippocampal β -CTF contents are decreased following the LY-2811376 treatment, but increased after the Semagacestat one (one-sample t-test against TgCRND8-Vehicle: TgCRND8- LY-2811376: $t_{(4)} = 14.42$, $p = 0.0001$ and TgCRND8-Semagacestat: $t_{(8)} = 14.30$, $p < 0.0001$).

Given the distinct effects of LY-2811376 and Semagacestat treatments on both APP metabolites levels and cognitive performances, it is likely that different APP metabolites are responsible for young pre-plaque male TgCRND8 mice deficits in the spatial object location and the object-place association tasks.

Differential effect of β - and γ -secretase on dorsal hippocampal functioning

Since TgCRND8 mice exhibit specific alterations in CA1 PV networks, we wondered whether LY-2811376 and/or Semagacestat treatments might act *via* a rescue of CA1 interneuronal networks. To this aim, we performed immunolabelling of PV interneurons in a subset of NTg and TgCRND8 mice following vehicle or pharmacological treatments (Vehicle: $n = 7$ NTg and 8 TgCRND8; LY-2811376: $n = 3$ TgCRND8 and Semagacestat: $n = 6$ TgCRND8). None of the treatments are able to rescue PV networks in TgCRND8 mice (one-way ANOVA: $F_{(3,20)} = 6.56$, $p = 0.0029$; figure 6). Indeed, the number of PV interneurons is still significantly decreased following Semagacestat (Bonferroni *post-hoc* analysis: $t_{(20)} = 3.807$, $p = 0.0066$) or LY-2811376 treatments (Bonferroni *post-hoc* analysis: $t_{(20)} = 3.467$, $p = 0.00146$; figure 6A). In addition to a decrease in PV interneurons, pre-plaque TgCRND8 mice exhibit a decrease in NaV expression. Since restoring NaV levels in a mouse model of AD restores memory deficits (26), we tested whether LY-2811376 and/or Semagacestat might rescue NaV 1.1 and/or NaV 1.6 levels in the hippocampus. We showed

that Semagacestat is able to rescue levels of both NaV 1.1 and NaV 1.6 levels, whereas LY-2811376 only rescues those of NaV 1.6. (one-way ANOVA for NaV 1.1: $F_{(3,23)} = 6.52$, $p = 0.0024$ and one-way ANOVA for NaV 1.6: $F_{(3,23)} = 5.911$, $p = 0.0038$; figure 6). Therefore, beneficial effects of β - and γ -secretase inhibitor treatments on the spatial object location task might be mediated, in part, by a rescue of NaV levels, thereby restoring “normal” PV interneuron functions (26).

We then questioned how LY-2811376 might rescue performances in the object-place association task. Semagacestat appears more powerful than LY-2811376 in rescuing PV interneuron functions in CA1, but it has no effect on the object-place deficit. Thus, another region could mediate the beneficial effect of LY-2811376 in the object-place association task. Since some studies indicate that upstream regions of CA1 might be involved (33), we performed c-Fos immunolabelling of activated cells in the dorsal hippocampus following the object-place association task in NTg and TgCRND8 mice. We found that the dentate gyrus is the most activated hippocampal area during this task (two-way ANOVA: hippocampal subregion effect: $F_{(2,24)} = 51.53$, $p < 0.001$; figure 7A). Strikingly, dentate activation during this task is markedly reduced in TgCRND8 mice (interaction genotype x hippocampal subregion: $F_{(2,24)} = 31.22$, $p < 0.0001$, Bonferroni *post-hoc* analysis: $t_{(36)} = 8.071$, $p < 0.0001$; figure 7A). We therefore hypothesized that LY-2811376 might rescue normal activation of dentate networks during the object-place association task. We thus counted c-Fos immunolabelled cells in the dentate gyrus of TgCRND8 mice following LY-2811376 and Semagacestat treatments. We found that LY-2811376, but not Semagacestat, increases the number of activated cells in dentate gyrus networks during the task, albeit not to the level of NTg mice (one-way ANOVA: $F_{(3,17)} = 36.53$, $p < 0.001$; figure 7B).

Therefore, LY-2811376 might rescue memory deficits in the object-place association task *via* an effect on dentate gyrus' networks.

Discussion

We demonstrated that pre-plaque male TgCRND8 mice exhibit early behavioral alterations only in a subset of hippocampal-dependent tasks, associated with drastic deficits in hippocampal inhibitory networks and altered gamma oscillations. Strikingly, we showed that different APP metabolites are likely responsible for specific memory deficits in two different tasks. Taken together, our study supports the current hypothesis that A β is unable to account for all aspects of cognitive impairments in AD, highlighting the complexity of the amyloid pathology.

As the field inches towards early detection of AD in order to provide precocious treatments (34), it is critical to assess the respective role of each APP fragment in the most early stage of the disease. As such, we focused our work on young adult pre-plaque male TgCRND8 mice, a well-characterized mouse model of AD-like amyloid pathology (22). In this mouse model, robust expression of A β begins around 10 weeks of age and amyloid deposits appear at three months (22). We therefore characterized the expression of APP and its proteolytic products in pre-plaque male TgCRND8 mice, before the “transition point” of high A β production (10 weeks of age). By combining Western-blot and ELISA dosage approaches, we showed that one- and two-month-old male TgCRND8 mice express low A β levels, together with high expression of β -CTF, in the hippocampus. To determine if this amyloidogenic state could be linked to alterations in hippocampal functioning, as already described *in vitro* (9), we performed *in vivo* multi-site electrophysiological recordings in urethane-anaesthetized mice. We found that two-month-old male TgCRND8 mice present drastic alterations in gamma oscillations in the CA1 area. At the cellular level, hippocampal GABAergic interneurons are known to be susceptible to amyloid- β toxicity *in vitro* and affected in TgCRND8 mice (35). Two interneuron subtypes are considered to be critical in the modulation of hippocampal oscillatory activity: neurons expressing parvalbumin (PV, (24, 36)) and those expressing

somatostatin (SOM, (36, 37)). We showed that pre-plaque male TgCRND8 mice exhibit a marked decrease in the number of PV interneurons, specifically within the CA1 area of the dorsal hippocampus. In addition, the concomitant decrease in the expression of voltage-gated sodium channel subunits (NaV) 1.1 and 1.6 likely indicates a loss a PV interneurons *per se*, rather than a decrease in PV expression. However, SOM interneurons are preserved in all subfields of the dorsal hippocampus in pre-plaque male TgCRND8 mice. These results seem in contradiction with the ones reported by Albuquerque et al., (38) who showed no decrease in the number of PV interneurons in six-month-old TgCRND8 mice. However, in this study, the authors counted PV and SOM cells in the whole hippocampus, including its ventral part, whereas we focused our investigations on different subfields of the dorsal hippocampal network. It is therefore highly possible that interneuron networks might be differentially impacted by the amyloid pathology in the dorsal and ventral hippocampus. Nevertheless, our study clearly indicates that pre-plaque male TgCRND8 mice present drastic and specific deficits in dorsal CA1 inhibitory networks, associated with altered gamma oscillations.

To determine if these early hippocampal alterations could be linked to cognitive deficits, we performed a large battery of behavioral tasks, taxing different types of memories for objects and/or their spatial relationship (novel object recognition, spatial object location and object-place association tasks), as well as spatial navigation memory (Barnes maze task). Indeed, these types of memories are known to critically depend on intact hippocampal networks, with the notable exception of short-term object recognition memory, which appears to rely more on perirhinal cortex integrity (21). We were able to show that two-month-old male TgCRND8 mice present a specific pattern of memory deficits, as they are impaired in the spatial object location and the object-place association tasks, while their capacity to discriminate novelty in the novel object recognition task and their spatial navigation abilities in the Barnes maze task are preserved. The pattern of deficits described in the present study is in partial agreement

with those already published in earlier studies on TgCRND8 mice. While we also found no impairment in spatial navigation memory, before the increased production of A β (39, 40), Francis et al. (39) reported alterations in the novel object recognition task in two-month-old TgCRND8 mice. However, this study used both males and females, whereas we only used male mice in order to avoid gender-related variations in the amyloid physiopathology (41, 43). In addition, and given the accelerated amyloid pathology in this mouse model, we were extremely cautious in regard to the age of the animals at testing, with less than one-day variation between all groups (see material and methods). Taken together, our results indicate that pre-plaque male TgCRND8 mice exhibit early deficits, only in a limited set of memory tasks that depend on the dorsal hippocampal region. Further, our results show that specific CA1 sub-circuits might be specifically implicated in different memory processes. As an example, a selective removal of PV interneurons from the CA1 area of the hippocampus induced selective alterations in spatial working memory but not in spatial reference memory tasks (44).

We also showed that both LY-2811376 and Semagacestat treatments inhibit A β production and rescue spatial object location memory, but only the LY-2811376 treatment, inhibiting β -secretase activity, is able to rescue object-place association memory. This result suggests a differential involvement of APP metabolites in memory deficits of two-month-old male TgCRND8 mice. First of all, the effectiveness of β - and γ -secretase inhibition in reducing both hippocampal A β and deficits in the spatial object location task, despite increased hippocampal β -CTF levels after γ -secretase inhibition, suggests that object location memory deficits of two-month-old male TgCRND8 mice are essentially A β -dependent. Although these treatments further reduce an already very low level of hippocampal A β , it has been shown that very low amounts of intracellular A β are sufficient to affect basal synaptic transmission in the CA1 area (45). As previously reported, specific alterations in PV networks (46, 47) impair

object location memories. Thus, a specific dysfunction of dorsal CA1, reflected by the reported specific loss of PV interneurons and concomitant alterations in gamma oscillatory activities, could explain on its own the deficit in the spatial-object location task in two-month-old male TgCRND8 mice. We therefore expected that β - and γ -secretase inhibition might rescue PV interneuronal deficits of pre-plaque male TgCRND8 mice. Accordingly, we showed that the beneficial effect of both treatments on the spatial object location task might be mediated, in part, by a rescue of NaV levels, thereby likely restoring “normal” PV function (26). On the other hand, the deficit in the object-place association task is more likely related to high levels of hippocampal β -CTF in two-month-old male TgCRND8 mice. Indeed, β -secretase inhibition markedly reduces β -CTF and rescues this deficit, whereas the ineffective γ -secretase inhibitor treatment increases hippocampal β -CTF levels. Alternatively, β -secretase inhibition also increases the α -secretase pathway, leading to increased production of the secreted human sAPP α , a fragment known to improve memory performances at very low doses on a wide range of tasks and in models of AD (48-50). Further, the β -secretase cleavage leads to a second important fragment that consists in a large secreted ectodomain (often named sAPP β). The physiological roles of sAPP β are poorly known, but there is a general agreement that it has neuroprotective, neurotrophic and activity regulating effects in common with sAPP α , although to a lesser extent (see (51) for review). Therefore, it is more likely that memory deficits, modulated specifically by the β -secretase cleavage, are related to the alternative β -CTF fragment, identified as neurotoxic (9-11). Accordingly, some studies showed that high β -CTF levels might have deleterious effects on memory processing (12, 15, 52). It is unlikely that β -CTF induced memory deficits in the object-place association task are related to the reported alterations in CA1 PV inhibitory networks since the Semagacestat treatment efficiently rescues the latter but not object-place performances. This task is known to depend on hippocampal networks integrity (53, 54), thus other hippocampal subfields

might be implicated. To test this hypothesis, we performed c-Fos immunolabelling of activated cells during the object-place association task. We found that the dentate gyrus is the most activated hippocampal area during this task in NTg animals. Further, this dentate activation is markedly reduced in pre-plaque male TgCRND8 mice. Therefore, alterations in the object-place association task in pre-plaque male TgCRND8 mice might be due, in part, to alterations in dentate networks. We therefore hypothesized that the β -secretase inhibition might rescue normal activation of dentate networks during the object-place association task. Indeed, LY-2811376, but not Semagacestat, increases the number of activated cells in dentate networks during the task, albeit not up to the level of NTg mice. Therefore, β -CTF might preferentially impact dentate networks function. Alternatively, the object-place association task has also been shown to depend on the integrity of the lateral entorhinal cortex (33, 55), one of the main inputs to the dentate gyrus. Therefore, β -CTF might also precociously impact the functioning of brain areas upstream to the hippocampus.

In conclusion, our study clearly indicates that some early memory deficits in a pre-plaque mouse model of AD are $A\beta$ -independent. Most pharmaceutical companies seeking disease-modifying treatments for AD have investigated $A\beta$ -centric therapeutics. However, several of these drugs have met endpoints in Phases 2 and 3 trials, as they paradoxically worsened or failed to improve substantially cognitive functions (6, 56). The lack of beneficial effects on cognition suggests that $A\beta$ alone is unable to account for all aspects of the disease (7, 8). Therefore, our study complements the current amyloid hypothesis, which posits that $A\beta$ triggers synaptic and memory dysfunctions in AD (57). Indeed, our pharmacological results confirm a key role for soluble $A\beta$ peptides in some of the memory deficits described here. Taken together, our results indicate that selective β -secretase inhibitors remain an attractive approach for AD treatment. However, since β -secretase also interacts with many substrates

(58), our results would rather favor the use of low doses multi-therapies targeting both β - and γ -secretases for early symptomatic treatment of AD.

Material and methods

Animals

One- and two-month-old male TgCRND8 mice and their non-transgenic (NTg) age matched control littermates were used in this study (one-month-old: n = 5 NTg and 10 TgCRND8 mice, mean age: 29.75 ± 0.2 and 30.63 ± 0.23 days respectively; two-month-old: n = 92 NTg and 85 TgCRND8 mice, mean age: 60.44 ± 0.21 and 60.01 ± 0.18 days respectively). TgCRND8 mice express a double mutated (Swedish: KM670/671NL and Indiana: V717F) form of the human APP (*hAPP*) gene under control of the Syrian hamster prion promoter (hPrP) (22). These mice were bred on a hybrid C57BL/6-C3H/HeOuj background and maintained in a temperature- and humidity-controlled room under a 12h light/dark cycle (lights on at 7:00 A.M.) with *ad libitum* access to food and water. Young mice were separated from the mother and housed in groups of two or three at four weeks of age, and then individually housed one week before the start of the experiments, which were conducted during the light phase of the cycle. Homozygote mice for the retinal degeneration *Pdebrd1 (rd)* mutation were excluded from the study. In accordance with the European Union laws for animal studies, all procedures were approved by the *Institutional Ethical Comity* (authorization number: AL/02/08/04/12 and APAFIS#618-2015050510019910).

ELISA & Western blot

Mice were killed by cervical dislocation and their brains were carefully dissected on ice. Hippocampi were quickly removed and frozen in liquid nitrogen and stored at -80°C . For quantification of APP, β -CTF and $\text{A}\beta$, hippocampi were homogenized in 10 volumes of ice-cold RIPA buffer containing Protease inhibitor cocktail (Sigma-Aldrich), Phosphatase inhibitor cocktail (PhosStop, Roche Life Science), 1 mM PMSF (phenylmethylsulfonyl fluoride, Sigma-Aldrich). After centrifugation at 20 000 g for 20 min at 4°C , supernatants

were aliquoted for immunoblot analysis and ELISA. Protein concentration was measured using the Bio-Rad protein Assay (Bio-Rad).

For immunoblot analysis, samples (20 µg of protein/lane) were separated by 4-20% precast gel (Mini-protean™ and Criterion™ TGX™ precast gels, BioRad) electrophoresis and transferred to nitrocellulose membranes using the Trans-Blot® Turbo™ System (Bio-Rad). After blocking in 5% skimmed milk one hour at room temperature, membranes were incubated overnight at 4°C with primary antibodies diluted in 2% bovine serum albumin (Sigma) in Tris-buffered saline 0.05% Tween20 (Sigma Aldrich), followed by anti-mouse or anti-rabbit immunoglobulins conjugated to horseradish peroxidase (Jackson Immunoresearch) for development with enhanced ECL chemiluminescence detection kit (ThermoFisher scientific) and exposed to CL-Xposure™ film (ThermoFisher Scientific). After detection, all membranes were re-probed with anti-actin antibody for normalization of total protein. The quantification of the band intensity was performed by densitometry analysis using the ImageJ program.

The different antibodies used were: a mouse monoclonal anti-beta amyloid (6E10, 1:10 000, Covance), a rabbit polyclonal anti-Amyloid Precursor Protein, C-terminal (1:4 000, Sigma-Aldrich), a mouse monoclonal anti-actin (1:10 000, Sigma-Aldrich), a rabbit polyclonal anti-NaV 1.1 and a rabbit polyclonal anti-NaV 1.6 (1:500 and 1:1 000, respectively, Alomone labs), a peroxidase-conjugated AffiniPure goat anti-mouse and a goat anti-rabbit (1:10 000, Jackson Immunoresearch). For sandwich ELISA, we used the human Amyloid-beta (1-42) High Sensitive ELISA kits (IBL International). All ELISA assays were performed according to the manufacturer's protocol. The signal was normalized to the protein concentration for each sample. All dosages were done using duplicates, and samples with variation > 10% between duplicates were discarded from analysis.

In vivo electrophysiology under urethane anesthesia

Mice under urethane (1.8 g/kg; Sigma-Aldrich, Saint Louis, USA) terminal anesthesia were placed in a stereotaxic apparatus after the complete loss of tail and paw-pinch retraction reflexes. Recordings coordinates in the dorsal hippocampus were calculated from Bregma (dorsal hippocampus: AP -2 mm; ML \pm 0.15 mm). Recordings were done with a linear 16-channel silicon probe (Neuronexus, A1x16-2mm-50-177) connected to an AlphaLab recording system (Alpha-Omega, Israel). Raw signal was amplified (200 x), filtered between zero and nine KHz and digitalized at 22 KHz. Silicon probes were painted with a 2% DiI solution (Sigma-Aldrich) for localization. Analyses were carried out using custom-made scripts in Matlab (MathWorks, Natick, Massachusetts, USA). When present, slow drift and electrical noise were removed using the Chronux signal processing toolbox (59). LFP data were down sampled to 2 200 Hz and filtered between 0.1 and 500 Hz. Spectral analysis were carried with the Chronux toolbox with a time-frequency product of three and five tapers. Time-frequency analyses were done on four-s window moved across the data in one-s increments. Urethane anesthesia is characterized by alternating theta and non-theta states (60). Only periods associated with theta (theta/delta power ratio > 5) were analyzed. Spectral power was calculated as the integrated power for theta (3-9 Hz under urethane anesthesia), slow gamma (SG, 25-45 Hz) and fast gamma (FG, 60-100 Hz).

Behavior

Novel object recognition, spatial object location and object-place association tasks

Recognition memory tasks used in this study are based on the spontaneous tendency of mice to preferentially explore a new object (novel object recognition task), an object that moved to a new location (spatial object location task), or a known object at a new location (object-place association task). These tasks were performed in a square Plexiglas open-field

(52 x 52 cm) with black walls (40 cm high) and a white floor divided into 25 equal squares by black lines. A striped card was fixed against a wall. The device was illuminated by an indirect halogen light (open field center: 40 lux) and a radio played a background noise 2 meters from the device (open field center: 45 +/- 5) dB). Nine different objects were used (2 for the habituation phases, 2 for the novel object recognition task, 3 for the spatial object location task and 2 for the object-place association task), which differed in size (10-20 cm), material (metal, glass or plastic), shape and color. Each object was available in duplicate or triplicate (one set for each trial). Between each trial, the walls, floor, and objects were wiped with 70% ethanol. Object exploration time was recorded and defined as the nose pointing toward the object within one cm.

Prior to testing, all mice received a habituation trial of 10 min with an object placed in the center of the open-field, returned in their home cage for three hours, and then received another 10-min habituation trial with a new object.

For the novel object recognition task, mice explored the configuration of two identical objects during a 10-min acquisition trial, returned in their home cage for three hours, and then received a 10-min retention trial during which one of the familiar objects was replaced by an unfamiliar new one. A memory index was calculated defined as: (time spent exploring the new object – time spent exploring the old object) / total exploration time for the two objects during the 10-min retention trial.

For the spatial object location task, mice first explored the configuration of three objects placed in three corners of the open-field (each approximately 10 cm from walls) during a 10-min acquisition trial, returned in their home cage for three hours, and then received a 10-min retention trial with a new spatial configuration resulting from the shift of an object from one corner to the opposite free corner of the open-field. A memory index was calculated defined

as: (time spent exploring the displaced object – average exploration time of non-displaced objects) / total exploration time for the three objects during the 10-min retention trial

For the object-place association task, mice explored the configuration of two different objects during a 10-min acquisition trial, returned in their home cage for three hours, and then received a 10-min retention trial during which the two initial objects were replaced by two copies of one of these objects. Thus, apparently one known object remained unchanged, whereas its copy took the place of the different object. A memory index was calculated defined as: (time spent exploring the replacing object – time spent exploring the unchanged object) / total exploration time for the two objects during the 10-min retention trial.

Barnes maze

The Barnes maze task (31) is particularly relevant for assessing spatial navigation memory in mice because of their natural ability to find an escape through small holes and their physiological adaptation to dry-land mazes compared to their poor adaptation to tasks based on water escape responses such as in the Morris water maze (61). After a three-day habituation to the tube leading to the home cage of the mouse, mice were trained during five days (3 daily trials; 180-s cutoff; inter-trial interval of 15 min) to find the target hole among 12 identical holes (diameter = 4 cm) equally distributed (space between holes = 15 cm) at nine cm from the edge of a one m diameter circular board. During this acquisition phase, the target hole was connected to the tube leading to the home cage. The target hole was at a fixed location in the testing room, which provided various extra-maze, auditory, olfactory and visual cues, such as the rack holding the cages of the other mice, a background noise from a radio which played two m from the center of the platform (maze center: 45 +/- 5) dB), furniture, pictures, and an overhead lighting (800 lux at the maze center). An opaque polyvinyl chloride starting cylinder, placed in the center of the maze, was used to confine the

mice at the center of the platform before being lifted at the start of each trial. Between trials, the maze and holes were wiped with 70% ethanol and pseudo-randomly rotated to minimize odor-based strategies. For each trial, we evaluated the latency to first visit to the target hole (nose poke in the target hole). After the five days of acquisition, mice were subjected to a probe test (120 s) with all holes closed. Preferential exploration of the target hole (calculated as the ratio between the number of visits to the target hole and the total number of holes visits) was considered to reflect good spatial navigation memory.

Pharmacology

In order to target APP metabolites and their behavioral impacts, mice were treated by oral gavage with either a vehicle alone (hydroxypropyl cellulose; Sigma Aldrich), a β -secretase inhibitor (LY-2811376; MedChem Express; 15 mg/kg every 2 days between 1 and 2 months of age), or a γ -secretase inhibitor (Semagacestat; Abmole; 10 mg/kg/day during 6 days). The doses were selected according to (32) and (12), respectively. The last two days of treatment, mice were first tested in the spatial object location task and then in the object-place association task. Three hours after the last oral gavage, treated mice were killed with an overdose of sodium pentobarbital (200 mg/kg intraperitoneally) and decapitated. Bilateral hippocampi were rapidly microdissected, frozen on liquid nitrogen, and stored at -80°C before ELISA and Western blot quantifications.

Histological study

Perfusion and tissue preparation

Mice were killed with an overdose of sodium pentobarbital (200 mg/kg intraperitoneally) and transcardially perfused in 0.1% heparin phosphate-buffered saline (PBS) and 4% paraformaldehyde (PFA) (in PB; pH 7.4; 4°C). Brains were tidily removed, postfixed in a 4% PFA solution during 24 hours and cryoprotected in a saccharose solution

(20% in PB, 0.1M; pH 7.4; 4°C) for 48 hours before being frozen with isopentane (-40°C) and subsequently stored at -80°C. Thin (20 µm) frontal brain sections from the dorsal hippocampus (bregma -1.34 mm to 2.06 mm) were cut with a cryostat and mounted on gelatin slides.

Immunohistochemistry

Sections were pretreated in 1% H₂O₂ (15 min) and in sodium citrate (10 mM; pH 8; 30 min at 80°C). Sections were then rinsed in 0.1 M phosphate-buffered saline (PBS; 3 x 10 min) before being blocked in 5% donkey serum (1 h), followed by incubation with primary antibodies in 2% donkey serum and 0.1% Triton-X (24 h at 4°C). We used mouse monoclonal parvalbumin (PV; Sigma; 1:4 000), rabbit polyclonal somatostatin (SOM; Santa Cruz; 1:500) and rabbit polyclonal c-Fos (Santa Cruz; 1:500) primary antibodies. The next day, sections were rinsed 3 times in 0.1 M PBS (3 x 10 min) before 2 h incubation in the dark with secondary antibodies (anti-rabbit Alexa 488, 1:1 000; antimouse Alexa 568, 1:1 000; Invitrogen Molecular Probes). Finally, sections were rinsed 3 times in 0.1 M PBS (3 x 10 min) and rapidly in ultra-pure water before being mounted with DAPI-Fluoromount (Southern Biotech). Cell quantification was done as already describe (62). Briefly, one section every 120 µm was analyzed which means that six sections were evaluated per animal. This encompassed the dorsal portion of the hippocampus. Photomicrographs were captured using a fluorescent microscope coupled to an apotome module (Zeiss) and all labelled cells were counted bilaterally in each hippocampal subfield. The cells were identified based on shape and size (roughly 10 to 20 µm in diameter) and cells with a large range of staining intensity were included. The counts were performed for each hippocampal subfield individually using the ImageJ software.

Statistical analyses

Analyses were done with GraphPad 6 (Prism). Data are expressed as mean \pm SEM. Memory index were compared to the zero chance level (no detection of the new object, the displaced object or the familiar object present at a new location) with a one sample Student t test. Unpaired t test were used to compare genotypes. All the other analyses were done using a two-way analysis of variance (two-way ANOVA, with or without repeated measures), except for the exploration time analysis with pharmacological treatments where a three-way ANOVA was used (Matlab). Since NTg- and TgCRND8-vehicle mice do not differ from non-treated animals, they were sometimes pooled together to decrease the number of mice used in this study. In case of significant ANOVA, multiple comparisons among groups were performed using Bonferroni's multiple comparisons test. The threshold for statistical significance was set at $P < 0.05$. The experimenter was blind to treatment groups until the end of behavioral testing.

References

1. D. J. Selkoe, Toward a comprehensive theory for Alzheimer's disease. Hypothesis: Alzheimer's disease is caused by the cerebral accumulation and cytotoxicity of amyloid beta-protein. *Annals of the New York Academy of Sciences* **924**, 17 (2000).
2. J. J. Palop, L. Mucke, Amyloid-beta-induced neuronal dysfunction in Alzheimer's disease: from synapses toward neural networks. *Nat Neurosci* **13**, 812 (Jul, 2010).
3. C. Haass, D. J. Selkoe, Soluble protein oligomers in neurodegeneration: lessons from the Alzheimer's amyloid beta-peptide. *Nature reviews. Molecular cell biology* **8**, 101 (Feb, 2007).
4. L. Mucke *et al.*, High-level neuronal expression of beta 1-42 in wild-type human amyloid protein precursor transgenic mice: synaptotoxicity without plaque formation. *J Neurosci* **20**, 4050-4058 (2000).
5. D.J. Selkoe, The molecular pathology of Alzheimer's disease. *Neuron* **6**, 487-498 (1991).
6. J. A. Mikulca *et al.*, Potential novel targets for Alzheimer pharmacotherapy: II. Update on secretase inhibitors and related approaches. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics* **39**, 25 (Feb, 2014).
7. S. W. Pimplikar, Reassessing the amyloid cascade hypothesis of Alzheimer's disease. *Int J Biochem Cell Biol* **41**, 1261 (Jun, 2009).
8. T. E. Golde, L. S. Schneider, E. H. Koo, Anti-Abeta Therapeutics in Alzheimer's Disease: The Need for a Paradigm Shift. *Neuron* **69**, 203 (Jan 27, 2011).
9. R. Goutagny *et al.*, Alterations in hippocampal network oscillations and theta-gamma coupling arise before Abeta overproduction in a mouse model of Alzheimer's disease. *Eur J Neurosci* **37**, 1896 (Jun, 2013).
10. I. Lauritzen *et al.*, The beta-secretase-derived C-terminal fragment of betaAPP, C99, but not Abeta, is a key contributor to early intraneuronal lesions in triple-transgenic mouse hippocampus. *J Neurosci* **32**, 16243 (Nov 14, 2012).
11. K. A. Chang, Y. H. Suh, Pathophysiological roles of amyloidogenic carboxy-terminal fragments of the beta-amyloid precursor protein in Alzheimer's disease. *J Pharmacol Sci* **97**, 461 (Apr, 2005).
12. Y. Mitani *et al.*, Differential effects between gamma-secretase inhibitors and modulators on cognitive function in amyloid precursor protein-transgenic and nontransgenic mice. *J Neurosci* **32**, 2037 (Feb 8, 2012).
13. R. L. Neve, F. M. Boyce, D. L. McPhie, J. Greenan, M. L. Oster-Granite, Transgenic mice expressing APP-C100 in the brain. *Neurobiology of aging* **17**, 191 (Mar-Apr, 1996).
14. R. Tamayev, L. D'Adamio, Inhibition of gamma-secretase worsens memory deficits in a genetically congruous mouse model of Danish dementia. *Molecular neurodegeneration* **7**, 19 (2012).
15. R. Tamayev, S. Matsuda, O. Arancio, L. D'Adamio, beta- but not gamma-secretase proteolysis of APP causes synaptic and memory deficits in a mouse model of dementia. *EMBO molecular medicine* **4**, 171 (Mar, 2012).
16. D. L. Vogt *et al.*, Abnormal neuronal networks and seizure susceptibility in mice overexpressing the APP intracellular domain. *Neurobiology of aging*, (Oct 12, 2009).
17. M. Willem *et al.*, eta-Secretase processing of APP inhibits neuronal activity in the hippocampus. *Nature* **526**, 443 (Oct 15, 2015).
18. M. Didic *et al.*, Which memory system is impaired first in Alzheimer's disease? *Journal of Alzheimer's disease : JAD* **27**, 11 (2011).

19. K. Vlček, in *The Clinical Spectrum of Alzheimer's Disease -The Charge Toward Comprehensive Diagnostic and Therapeutic Strategies*, S. De La Monte, Ed. (InTech, 2011).
20. J. Hort *et al.*, Spatial navigation deficit in amnesic mild cognitive impairment. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **104**, 4042 (Mar 6, 2007).
21. K. E. Ameen-Ali, A. Easton, M. J. Eacott, Moving beyond standard procedures to assess spontaneous recognition memory. *Neuroscience and biobehavioral reviews* **53**, 37 (Jun, 2015).
22. M. A. Chishti *et al.*, Early-onset amyloid deposition and cognitive deficits in transgenic mice expressing a double mutant form of amyloid precursor protein 695. *The Journal of biological chemistry* **276**, 21562 (Jun 15, 2001).
23. C. Cavanagh *et al.*, betaCTF-correlated burst of hippocampal TNFalpha occurs at a very early, pre-plaque stage in the TgCRND8 mouse model of Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's disease : JAD* **36**, 233 (2013).
24. V. S. Sohal, F. Zhang, O. Yizhar, K. Deisseroth, Parvalbumin neurons and gamma rhythms enhance cortical circuit performance. *Nature* **459**, 698 (Jun 4, 2009).
25. T. Dugladze *et al.*, Impaired hippocampal rhythmogenesis in a mouse model of mesial temporal lobe epilepsy. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **104**, 17530-17535 (2007).
26. L. Verret *et al.*, Inhibitory interneuron deficit links altered network activity and cognitive dysfunction in Alzheimer model. *Cell* **149**, 708 (Apr 27, 2012).
27. L.C. Schmid *et al.*, Dysfunction of somatostatin-positive interneurons associated with memory deficits in an Alzheimer's disease model. *Neuron* **92**, 114-125 (2016).
28. S. N. Burke *et al.*, The influence of objects on place field expression and size in distal hippocampal CA1. *Hippocampus* **21**, 783 (Jul, 2011).
29. F. L. Assini, M. Duzzioni, R. N. Takahashi, Object location memory in mice: pharmacological validation and further evidence of hippocampal CA1 participation. *Behav Brain Res* **204**, 206 (Dec 1, 2009).
30. N. J. Goodrich-Hunsaker, M. R. Hunsaker, R. P. Kesner, The interactions and dissociations of the dorsal hippocampus subregions: how the dentate gyrus, CA3, and CA1 process spatial information. *Behavioral neuroscience* **122**, 16 (Feb, 2008).
31. C. A. Barnes, Memory deficits associated with senescence: a neurophysiological and behavioral study in the rat. *Journal of comparative and physiological psychology* **93**, 74 (Feb, 1979).
32. P. C. May *et al.*, Robust central reduction of amyloid-beta in humans with an orally available, non-peptidic beta-secretase inhibitor. *J Neurosci* **31**, 16507 (Nov 16, 2011).
33. D. I. Wilson *et al.*, Lateral entorhinal cortex is necessary for associative but not non-associative recognition memory. *Hippocampus* (2013).
34. A. Nordberg, Dementia in 2014. Towards early diagnosis in Alzheimer disease. *Nature reviews. Neurology* **11**, 69 (Feb, 2015).
35. S. Krantic *et al.*, Hippocampal GABAergic neurons are susceptible to amyloid-beta toxicity *in vitro* and are decreased in number in the Alzheimer's disease TgCRND8 mouse model. *Journal of Alzheimer's disease: JAD* **29**, 293-308 (2012).
36. D. Lapray *et al.*, Behavior-dependent specialization of identified hippocampal interneurons. *Nat Neurosci* **15**, 1265-1271 (2012).
37. C. Varga *et al.*, Frequency-invariant temporal ordering of interneuronal discharges during hippocampal oscillations in awake mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **109**, 2726-2734 (2012).

38. M. S. Albuquerque *et al.*, Regional and sub-regional differences in hippocampal GABAergic neuronal vulnerability in the TgCRND8 mouse model of Alzheimer's disease. *Frontiers in aging neuroscience* **7**, 30 (2015).
39. B. M. Francis *et al.*, Object recognition memory and BDNF expression are reduced in young TgCRND8 mice. *Neurobiology of aging*, (May 4, 2010).
40. C. Janus *et al.*, A beta peptide immunization reduces behavioural impairment and plaques in a model of Alzheimer's disease. *Nature* **408**, 979 (Dec 21-28, 2000).
41. A. Assini *et al.*, Plasma levels of amyloid beta-protein 42 are increased in women with mild cognitive impairment. *Neurology* **63**, 828 (Sep 14, 2004).
42. K. Irvine, K. R. Laws, T. M. Gale, T. K. Kondel, Greater cognitive deterioration in women than men with Alzheimer's disease: a meta analysis. *J Clin Exp Neuropsychol* **34**, 989 (2012).
43. S. A. Shumaker *et al.*, Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Memory Study: a randomized controlled trial. *Jama* **289**, 2651 (May 28, 2003).
44. A. J. Murray *et al.*, Parvalbumin-positive CA1 interneurons are required for spatial working but not for reference memory. *Nat Neurosci* **14**, 297-299 (2011).
45. C. Ripoli *et al.*, Intracellular accumulation of amyloid-beta (A β) protein plays a major role in A β -induced alterations of glutamatergic synaptic transmission and plasticity. *J Neurosci* **34**, 12893 (Sep 17, 2014).
46. E. C. Fuchs *et al.*, Recruitment of parvalbumin-positive interneurons determines hippocampal function and associated behavior. *Neuron* **53**, 591-604 (2007).
47. T. Korotkova *et al.*, NMDA receptor ablation on parvalbumin-positive interneurons impairs hippocampal synchrony, spatial representations, and working memory. *Neuron* **68**, 557-569 (2010).
48. H. Meziane *et al.*, Memory-enhancing effects of secreted forms of the beta-amyloid precursor protein in normal and amnesic mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **95**, 12683 (Oct 13, 1998).
49. A. Bour, S. Little, J. C. Dodart, C. Kelche, C. Mathis, A secreted form of the beta-amyloid precursor protein (sAPP695) improves spatial recognition memory in OF1 mice. *Neurobiol Learn Mem* **81**, 27 (Jan, 2004).
50. R. Fol *et al.*, Viral gene transfer of APPsalpha rescues synaptic failure in an Alzheimer's disease mouse model. *Acta neuropathologica* **131**, 247 (Feb, 2016).
51. S. Chasseigneaux, B. Allinquant, Functions of abeta, sAPPalpha and sAPPbeta: similarities and differences. *J Neurochem* **120**, 99-108 (2012).
52. F. Biundo *et al.*, Deletion of the gamma-secretase subunits Aph1B/C impairs memory and worses the deficits of knock-in mice modeling the Alzheimer-like familial Danishdementia. *Oncotarget* **7**, 11923-11944 (2016).
53. T. J. Bussey *et al.*, Distinct patterns of behavioural impairments resulting from fornix transection or neurotoxic lesions of the perirhinal and postrhinal cortices in the rat. *Behav Brain Res* **111**, 187-202 (2000).
54. D. G. Mumby *et al.*, Hippocampal damage and exploratory preferences in rats: memory for objects, places, and contexts. *Learn Mem* **9**, 49-57 (2002).
55. D. I. Wilson *et al.*, Lateral entorhinal cortex is critical for novel object-context recognition. *Hippocampus* **23**, 352-366 (2013).
56. E. Karran, J. Hardy, Antiamyloid therapy for Alzheimer's disease--are we on the right road? *The New England journal of medicine* **370**, 377 (Jan 23, 2014).

57. D. J. Selkoe, J. Hardy, The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease at 25 years. *EMBO molecular medicine*, (Mar 29, 2016).
58. M. L. Hemming, J. E. Elias, S. P. Gygi, D. J. Selkoe, Identification of beta-secretase (BACE1) substrates using quantitative proteomics. *PloS one* **4**, e8477 (2009).
59. H. Bokil, P. Andrews, J. E. Kulkarni, S. Mehta, P. P. Mitra, Chronux: a platform for analyzing neural signals. *J Neurosci Methods* **192**, 146 (Sep 30, 2010).
60. S. Pagliardini, S. Gosgnach, C. T. Dickson, Spontaneous sleep-like brain state alternations and breathing characteristics in urethane anesthetized mice. *PloS one* **8**, e70411 (2013).
61. I. Q. Wishaw, J. Tomie, Of mice and mazes: similarities between mice and rats on dry land but not water mazes. *Physiol Behav* **60**, 1191 (Nov, 1996).
62. G. Ducharme, G. C. Lowe, R. Goutagny, S. Williams, Early alterations in hippocampal circuitry and theta rhythm generation in a mouse model of prenatal infection: implications for schizophrenia. *PloS one* **7**, e29754 (2012).

Acknowledgements

The authors wish to thank O. Bildstein, G. Edomwonyi and D. Egesi for animal care.

Funding

This work was supported by a Career Integration Grant from the Marie Curie program of the European Research Council (grant # PCIG10-GA-2011-303573 to R. G.), the Neurex network (grants to R. G. and C. H.), Fondation Fyssen (R. G.), France Alzheimer Haut-Rhin (C. M.), the French Ministry of Education and Research (V. H.), the CNRS and the Université de Strasbourg.

Author Contributions

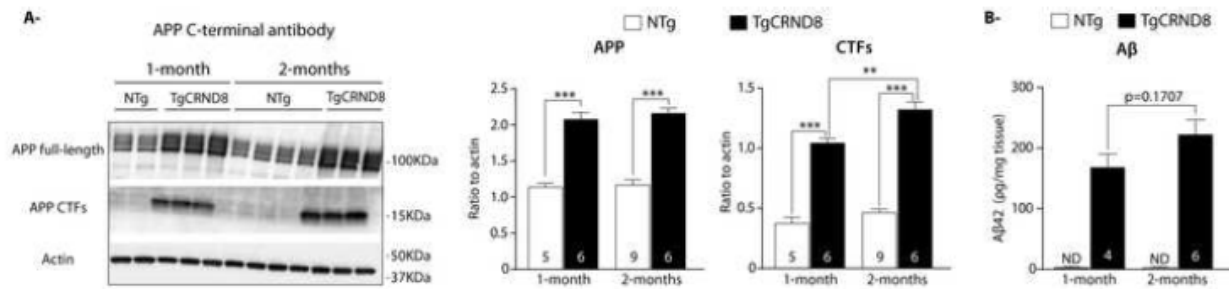
C. M., J. B. B. and R. G. conceived the experiments, V. H., C. H. and K. H. performed the experiments, V. H., C. H. and R. G. analyzed data, V. H. and C. S. managed the mouse colony, V. H., C. M. and R. G. wrote the paper.

Competing Interest

The authors declare no competing financial interests.

Figures

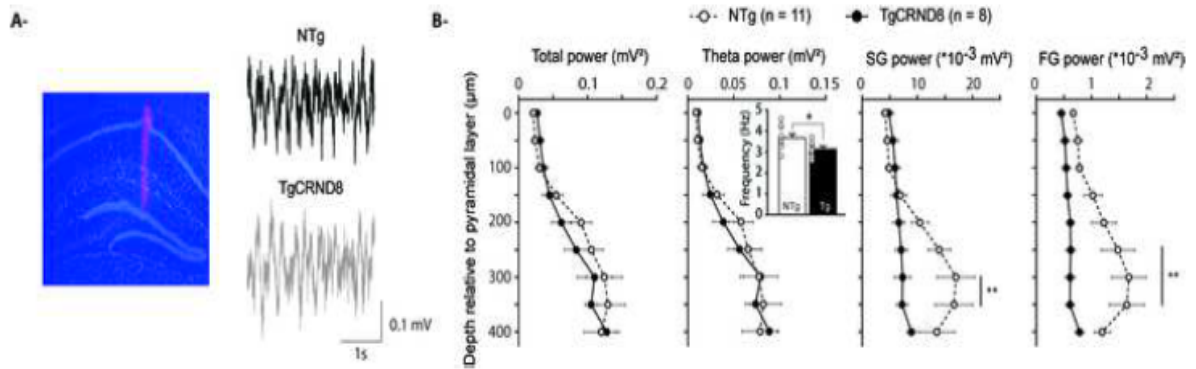
Figure 1: Semi-quantitative analyses of the expression of CTFs and APP in one- and two-month-old TgCRND8 and NTg littermate mice



(A) Western-blot using the APP C-term antibody and quantification of APP and CTFs levels. Note the specific increase in CTFs levels in two-month-old TgCRND8 mice compared to one-month-old animals.

(B) Hippocampal Aβ42 dosage in one- and two-month-old TgCRND8 mice. Aβ42 is below the detection level in NTg animals. Despite a tendency to an age-dependent increase, Aβ levels remain low in both groups.

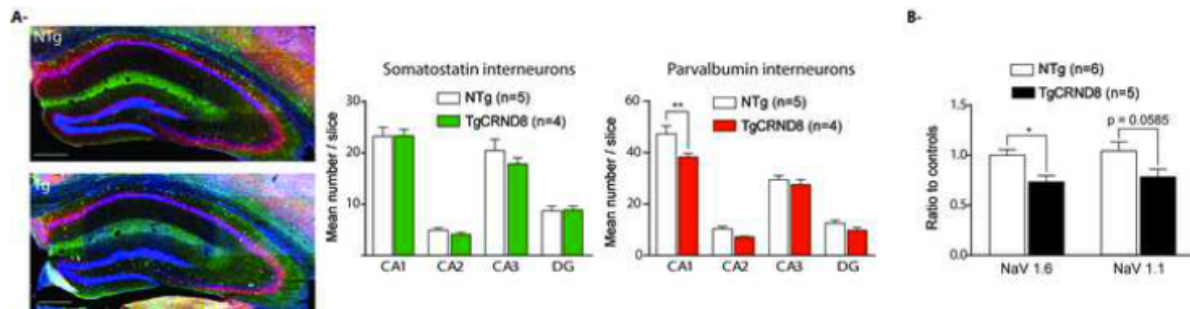
*: difference between genotypes; \$: difference between ages.

Figure 2: Alterations in hippocampal oscillatory activity in pre-plaque TgCRND8 mice

(A) Both TgCRND8 and NTg mice exhibit clear theta oscillations after a sensory stimulation in all CA1 subfields.

(B) No differences are found between genotypes in both total and theta powers. Gamma oscillatory activity is largely impaired in pre-plaque TgCRND8 mice in both the slow and fast gamma ranges.

Figure 3: Alterations in hippocampal parvalbumin inhibitory networks in pre-plaque TgCRND8 mice

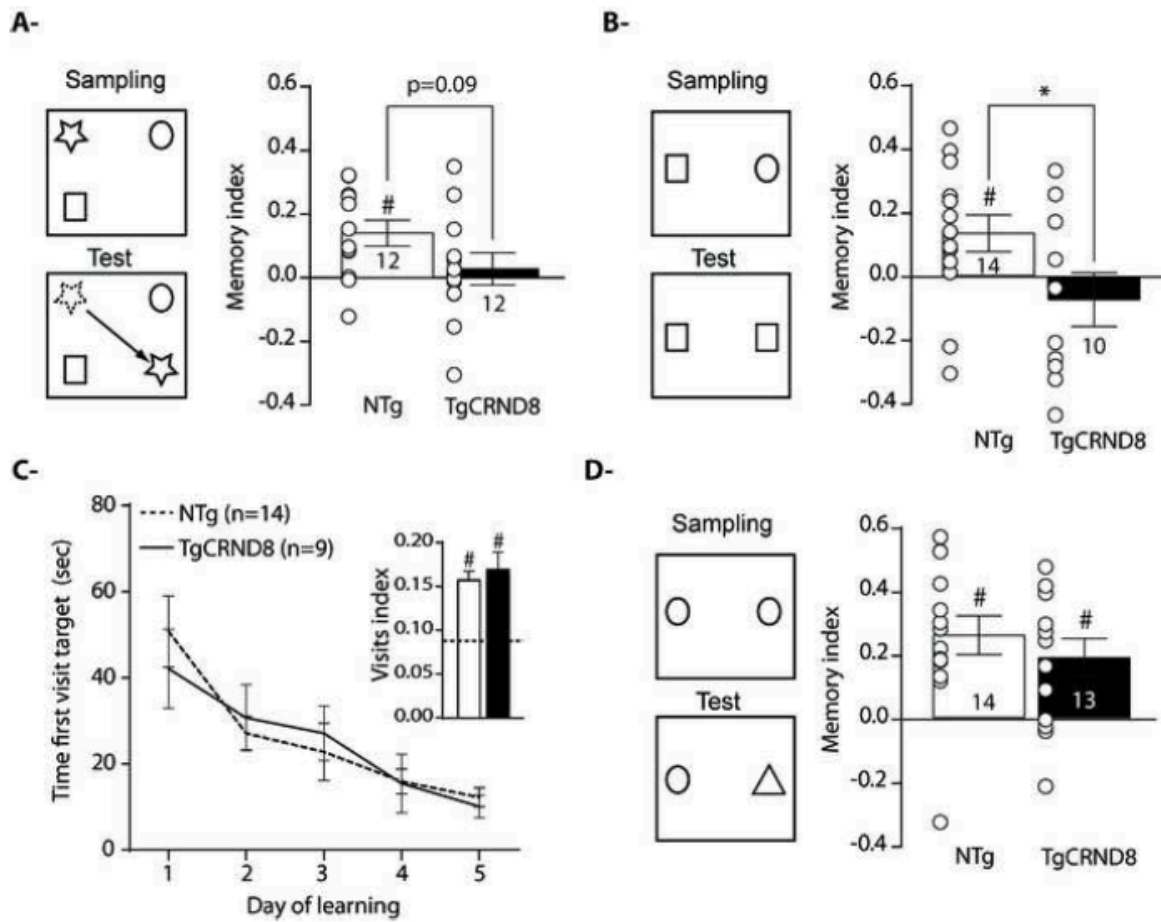


(A) Photomicrographs of the dorsal hippocampus from a NTg mouse and a pre-plaque TgCRND8 mouse (scale bar 200 μ m; parvalbumin in red, somatostatin in green and DAPI in blue). No change is seen in the number of SOM interneurons whatever the hippocampal subfield. However, pre-plaque TgCRND8 mice exhibit a significant decrease in PV interneurons, only in the CA1 area of the dorsal hippocampus.

(B) Western-blot analyses of hippocampal expression of NaV 1.1 and 1.6 subunits. TgCRND8 mice exhibit a significant decrease in the expression of the NaV 1.6 subunit and a clear tendency towards a decrease for the NaV 1.1 subunit.

*: difference between genotypes.

Figure 4: Behavioral characterization of two-month-old pre-plaque TgCRND8 mice

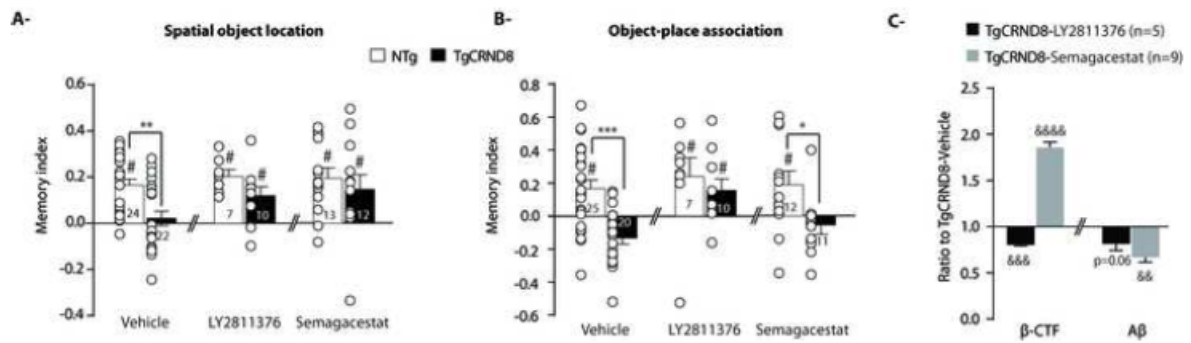


Pre-plaque TgCRND8 mice present drastic alterations in the spatial object location task (A) and in the object-place association task (B).

However, they perform as NTg in the Barnes maze task during the training phase and the probe test (C) and in the novel object recognition task (D).

*: difference between genotypes; #: different from chance.

Figure 5: Differential effect of β - (LY-2811376) and γ -secretase (Semagacestat) inhibition on memory performances in pre-plaque TgCRND8 mice



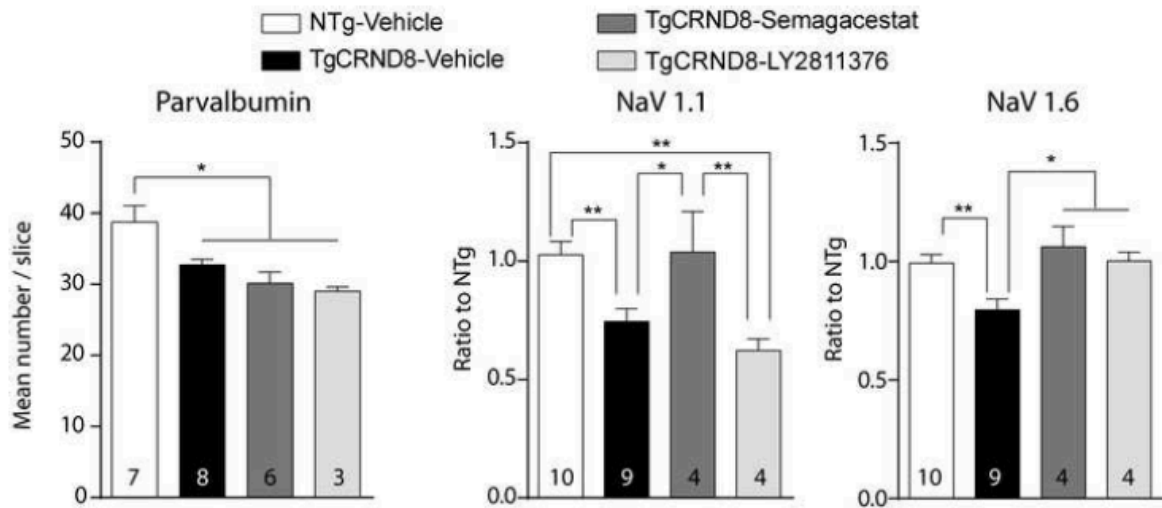
(A) Both β - and γ -secretase inhibitors rescue retention performances in the spatial object location task.

(B) However, in the object-place association task, only the β -secretase inhibitor is effective.

(C) LY-2811376 and Semagacestat differentially impact APP metabolites' production. Whereas both treatments decrease A β levels, LY-2811376 and Semagacestat have opposite effects on β -CTF levels.

*: difference between genotypes; #: different from chance; &: different from TgCRND8 + Vehicle.

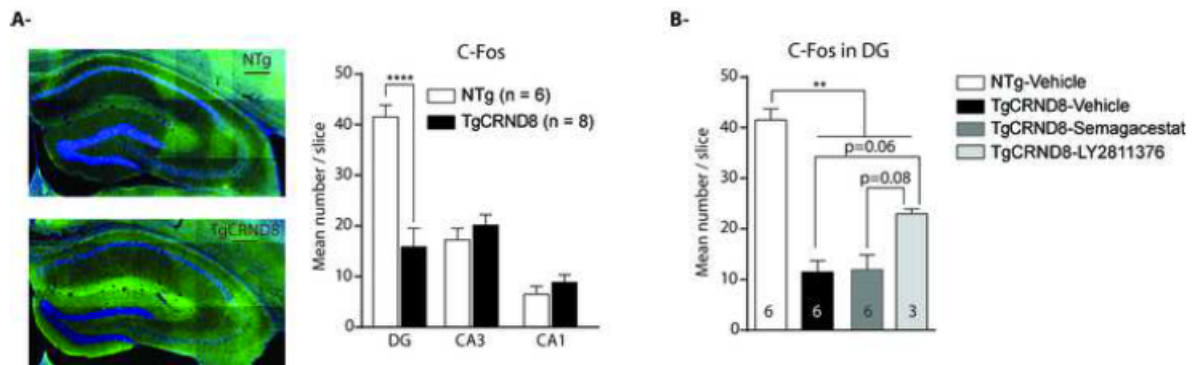
Figure 6: Differential effect of β - (LY-2811376) and γ -secretase (Semagacestat) inhibition on PV networks in pre-plaque TgCRND8 mice



β - and γ -secretase inhibitors do not rescue PV number in the CA1 area of the dorsal hippocampus. However, they both rescue NaV levels, albeit using different mechanisms. While Semagacestat rescues both NaV 1.1 and NaV 1.6 levels, LY-2811376 only rescues NaV 1.6 levels.

*: difference between groups.

Figure 7: Differential effect of β - (LY-2811376) and γ -secretase (Semagacestat) inhibition on dorsal hippocampal activation during the object-place association task in pre-plaque TgCRND8 mice



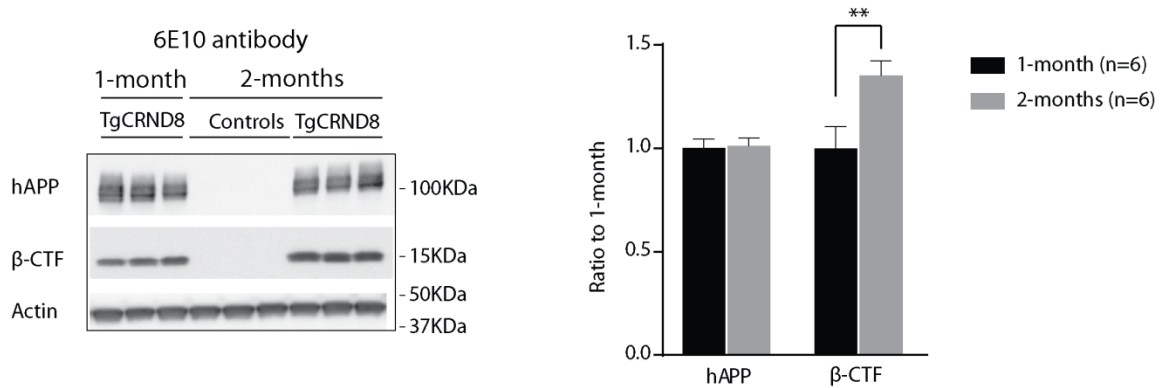
(A) Photomicrographs of the dorsal hippocampus from a NTg mouse and a pre-plaque TgCRND8 mouse (scale bar 200 μ m; c-Fos in green and DAPI in blue). Note the high number of c-Fos labeled neurons in the dentate gyrus of NTg mice following the object-place association task. This dentate activation is absent in pre-plaque TgCRND8 mice.

(B) LY-2811376, but not Semagacestat, increases the number of activated cells in dentate networks during the object-place association task, albeit not to the level of NTg mice.

*: difference between groups.

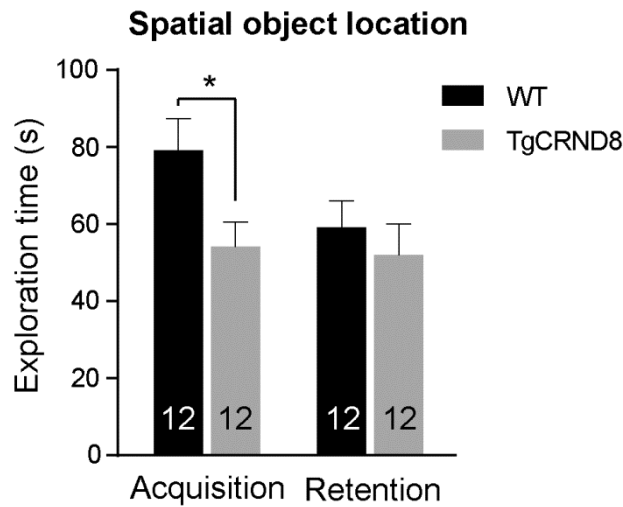
Supplementary figures

Supplementary figure 1: Western-blot using the 6E10 antibody and quantification of the levels of two forms of the human APP, the full-length hAPP and the β -CTF

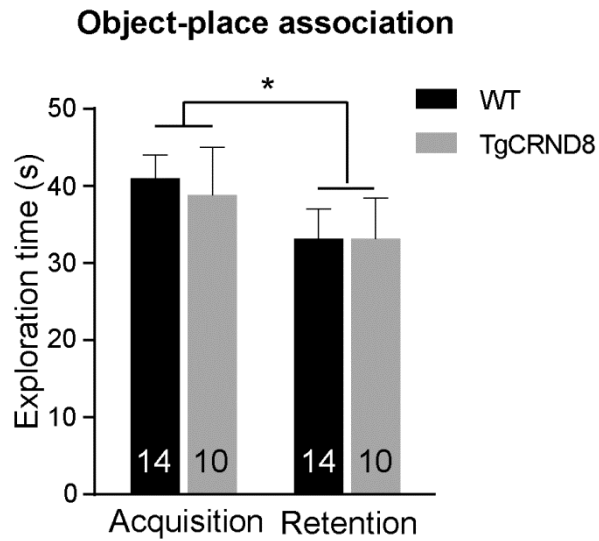


The two-way ANOVA shows an effect of the age ($F_{(1,10)} = 5.539$, $p = 0.0404$) and an effect of APP form ($F_{(1,10)} = 7.256$, $p = 0.0226$). In addition, there is an interaction age x APP form ($F_{(1,10)} = 7.256$, $p = 0.0226$). The Bonferroni's multiple comparison analysis indeed indicates that two-month-old TgCRND8 mice show a specific increase in β -CTF levels compared to one-month-old animals ($t_{(20)} = 3.528$, $p = 0.0042$).

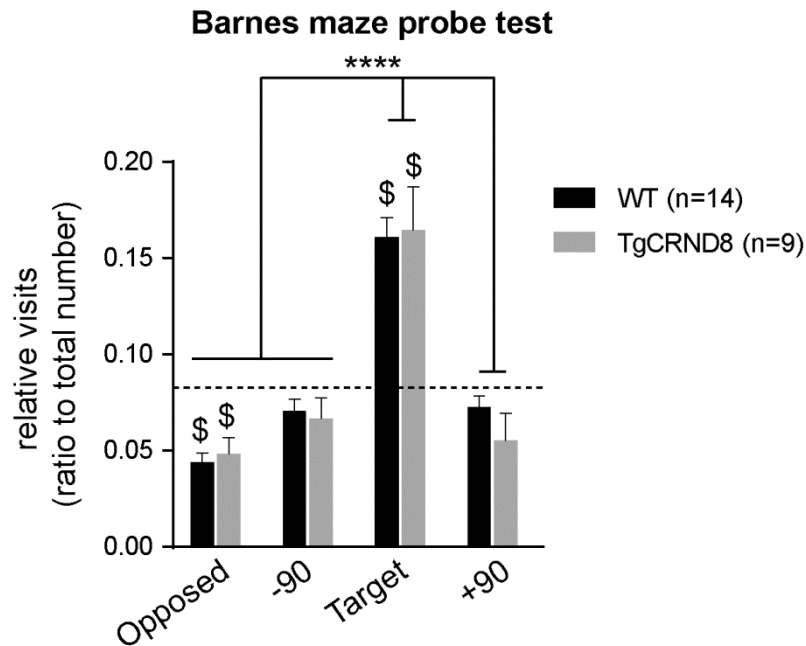
*: difference between ages.

Supplementary figure 2: Total exploration time during the spatial object location task

Mean total exploration time during acquisition and retention trials of the spatial object location task. The two-way ANOVA shows no genotype effect ($F_{(1,22)} = 2.778$, $p = 0.1097$). However, there is a trial effect ($F_{(1,22)} = 6.946$, $p = 0.0151$) and an interaction genotype x trial ($F_{(1,22)} = 4.482$, $p = 0.0458$). The Bonferroni's multiple comparison analysis indeed indicates that TgCRND8 mice explore the objects significantly less than control littermates specifically during the acquisition trial ($t_{(44)} = 2.375$, $p = 0.0439$). However, given the large amount of exploration of TgCRND8 mice during the acquisition trial (more than 50 seconds), it is unlikely that this difference explains their deficit during the retention trial. Moreover, during the pharmacological experiment (see supplementary figure S6), there is no genotype effect on total exploration time during the acquisition trial and the deficit is still present in TgCRND8 mice.

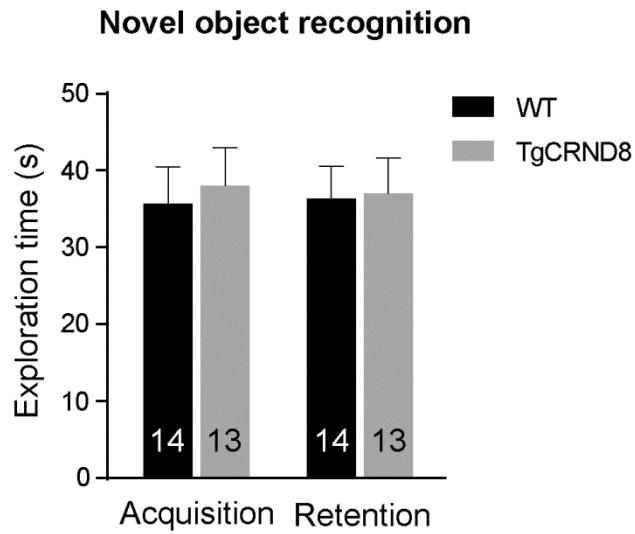
Supplementary figure 3: Total exploration time during the object-place association task

Mean total exploration time during acquisition and retention trials of the object-place association task. The two-way ANOVA shows no genotype effect ($F_{(1,22)} = 0.03805$, $p = 0.8471$) and no genotype x trial interaction ($F_{(1,22)} = 0.1525$, $p = 0.6999$). However, mice globally reduce total exploration of objects during the retention trial ($F_{(1,22)} = 5.498$, $p = 0.0285$).

Supplementary figure 4: Relative visits to the target during the probe test of the Barnes maze task

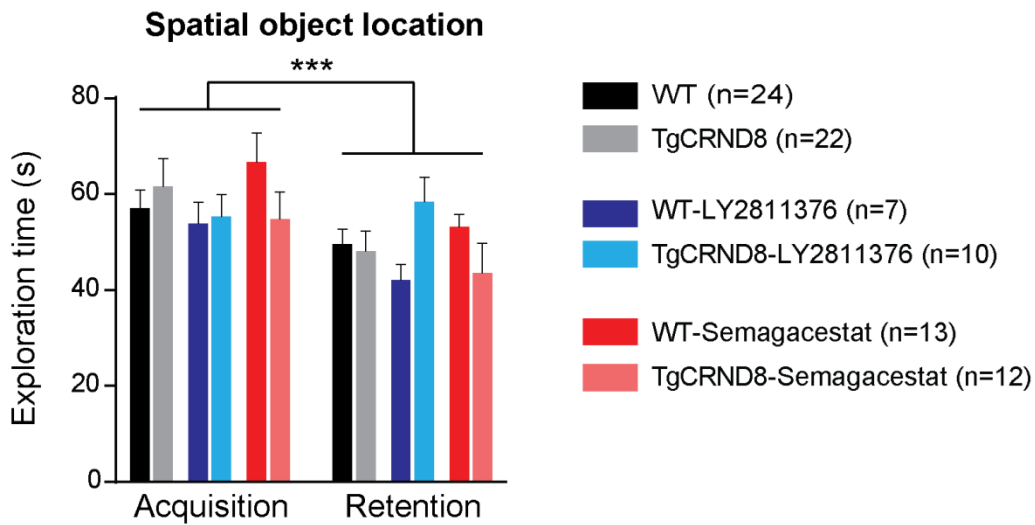
Mean relative numbers of visits to the opposite, the -90° , the $+90^\circ$ and the target holes during the probe test of the Barnes maze task. The two-way ANOVA shows no effect of genotype ($F_{(1,21)} = 1.595$, $p = 0.225$). There is a significant effect of the “hole” ($F_{(3,63)} = 39.01$, $p < 0.0001$), but no interaction genotype x hole ($F_{(3,63)} = 0.3608$, $p = 0.7815$). The Bonferroni’s multiple comparison analysis indeed indicates that both TgCRND8 and control littermates visit significantly more the target hole than the four other holes ($p < 0.0001$ for all comparisons).

Both TgCRND8 and control littermates visit the target hole more than chance level ($t_{(8)} = 3.608$, $p = 0.0069$ for TgCRND8 mice and $t_{(13)} = 7.477$, $p < 0.0001$ for control littermates). In addition, they visit less than chance level the opposite hole ($t_{(8)} = 4.109$, $p = 0.0034$ for TgCRND8 mice and $t_{(13)} = 8.483$, $p < 0.0001$ for control littermates).

Supplementary figure 5: Total exploration time during the novel object recognition task

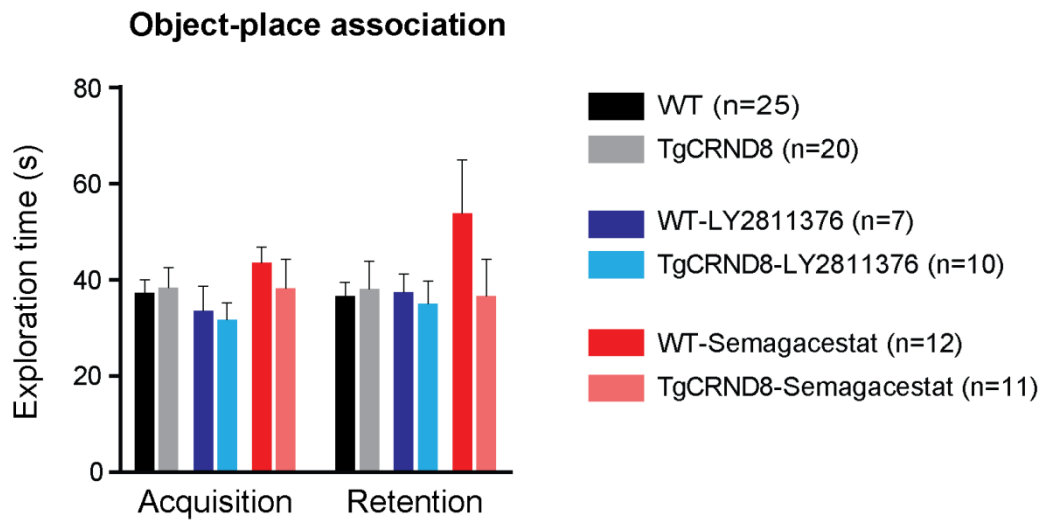
Mean total exploration time during acquisition and retention trials of the novel object recognition task. The two-way ANOVA shows no genotype effect ($F_{(1,25)} = 0.07149$, $p = 0.7914$) nor a trial effect ($F_{(1,25)} = 0.001821$, $p = 0.9663$).

Supplementary figure 6: Total exploration time during the spatial object location task with pharmacological treatments



Mean total exploration time during acquisition and retention trials of the spatial object location task in control and TgCRND8 mice with different pharmacological treatments. The three-way ANOVA shows a global trial effect ($F_{(1,175)} = 8.33$, $p = 0.0044$), but no genotype effect ($F_{(1,175)} = 0$, $p = 0.09762$) and no treatment effect ($F_{(2,175)} = 0.13$, $p = 0.58741$). There are no significant interactions: genotype x treatment ($F_{(2,175)} = 2.98$, $p = 0.0537$), genotype x trial ($F_{(1,175)} = 0.34$, $p = 0.5624$) or treatment x trial ($F_{(2,175)} = 0.47$, $p = 0.6247$). Finally, there is no interaction between the three factors ($F_{(2,175)} = 0.95$, $p = 0.388$). The Bonferroni's multiple comparison analysis shows no differences between groups during either the acquisition trial or the retention trial ($p > 0.9999$ for all comparisons).

Supplementary figure 7: Total exploration time during the object-place association task with pharmacological treatments



Mean total exploration time during acquisition and retention trials of the object-place association task in control and TgCRND8 mice with different pharmacological treatments. The three-way ANOVA shows no trial effect ($F_{(1,169)} = 0.49$, $p = 0.4831$) nor a genotype ($F_{(1,169)} = 1.52$, $p = 0.2191$) or a treatment effect ($F_{(2,169)} = 1.98$, $p = 0.1416$). In addition, there is no interaction between any of these factors. The Bonferroni's multiple comparison analysis shows no difference between groups during either the acquisition or the retention trial ($p > 0.9999$ for all comparisons during the acquisition trial and $p > 0.25$ at least for the retention trial).

2. Discussion

L'objectif des travaux menés dans le cadre de cette seconde étude était de tester l'hypothèse selon laquelle divers fragments dérivés du clivage amyloïdogénique de l'APP, pourraient être à l'origine des différents troubles mnésiques qui émergent dès les premiers stades de la MA. Pour mener à bien cette étude, j'ai examiné le profil pathologique d'un modèle murin transgénique de la MA, la souris TgCRND8, de sexe mâle, avant l'apparition des premiers dépôts amyloïdes, à l'aide d'une batterie de tests biochimiques, électrophysiologiques, histologiques, comportementaux et pharmacologiques.

Cette étude s'est principalement focalisée sur l'impact de l'APP, du β -CTF et du peptide A β sur les performances mnésiques de jeunes souris TgCRND8. Les dosages réalisés à l'aide d'une technique de Western blot avec l'anticorps APP C-term ont révélé que les souris TgCRND8 mâles âgées d'un et de deux mois expriment significativement plus d'APP que les souris WT du même âge. Cette différence vient du fait que les souris WT génèrent uniquement l'APP endogène murin, alors que les souris TgCRND8 produisent à la fois l'APP endogène murin et l'APP exogène humain provenant de l'insertion du transgène *hAPP*. Les souris TgCRND8 expriment cependant les mêmes niveaux d'APP à un et deux mois, soulignant le fait que l'expression du transgène *hAPP* se fait de la même manière aux deux âges.

Les dosages ont également révélé une faible expression des CTFs qui demeure inchangée entre les âges d'un et de deux mois chez les souris WT et qui correspondrait majoritairement aux α -CTFs, produits de clivage de l'APP par l' α -secrétase, selon la voie non-amyloïdogénique de digestion protéolytique de l'APP. En revanche, chez les souris TgCRND8, de par la présence de la mutation Swedish qui influence l'activité de la β -secrétase, l'expression des CTFs augmente de manière significative entre les âges d'un et de deux mois et correspondrait plutôt aux β -CTF, produits de clivage de l'*hAPP* par la β -

secrétase, selon la voie amyloïdogénique de digestion protéolytique de l'*hAPP*. L'augmentation significative spécifique des niveaux de β -CTF entre les âges d'un et de deux mois chez les souris TgCRND8 a pu être mise en évidence à l'aide de l'anticorps 6E10 qui reconnaît uniquement la forme humaine exogène de l'APP.

Les niveaux du peptide A β étant trop faibles chez les souris TgCRND8 âgées d'un et de deux mois pour pouvoir être dosés par une technique de Western blot, j'ai alors opté pour une autre technique de dosage plus précise, l'ELISA. Les dosages effectués par ELISA ont révélé que, malgré une légère tendance à l'augmentation entre un et deux mois, les taux d'A β ₁₋₄₂ hippocampiques demeurent faibles aux deux âges. Les rôles physiologiques du peptide A β dépendent fortement de sa concentration. Même si ce dernier est présent en de faibles quantités chez les souris TgCRND8 âgées d'un et de deux mois, il pourrait toutefois jouer un rôle délétère.

Les processus cognitifs requièrent une coordination fine de l'activité de différentes assemblées neuronales (*Womelsdorf et al., 2007*). L'activité oscillatoire, dépendante de l'intégrité des réseaux de la formation hippocampique, est fortement impliquée dans les processus d'apprentissage et de mémorisation (*Buzsáki, 2002*). Dans cette étude, des enregistrements électrophysiologiques *in vivo* effectués dans le champ ammonique CA1 de l'hippocampe ont permis de caractériser l'activité oscillatoire des souris TgCRND8 et WT mâles âgées de deux mois sous anesthésie à l'uréthane. Les données obtenues ont révélé que les souris TgCRND8, tout comme les souris WT, génèrent un rythme thêta hippocampique suite à une stimulation sensorielle, et que ni la fréquence, ni la puissance de ce rythme ne sont altérées. En revanche, les oscillations gamma lente et rapide sont sévèrement atteintes chez les souris TgCRND8 en comparaison aux souris WT.

Il est possible que l'activité oscillatoire hippocampique ne soit pas la même chez l'animal sous anesthésie à l'uréthane et chez celui qui est éveillé et libre de ses mouvements.

Cependant même sous anesthésie, il est tout de même possible d'appréhender l'état fonctionnel des réseaux cérébraux. Si un réseau est défectueux sous anesthésie, la probabilité qu'il le soit aussi chez l'animal vigile est grande. L'uréthane agit sur différents systèmes de neurotransmission en potentialisant les récepteurs GABA de type A (GABA_A), glycinergiques et nicotiniques et en inhibant les récepteurs NMDA (*Hara and Harris, 2002*). En ce qui concerne l'oscillation thêta, celle-ci existe sous deux formes, une forme atropine-résistante (type I) et une forme atropine-sensible (type II). L'oscillation thêta atropine-sensible, plus lente, est la seule présente sous anesthésie à l'uréthane et dépendrait des innervations cholinergique et GABAergique en provenance du septum médian (*Buzsáki, 2002*). En revanche, les deux types d'oscillations thêta sont présents lorsque l'animal est éveillé et libre de ses mouvements.

Tout comme l'oscillation thêta, le rythme gamma pourrait lui aussi varier dépendamment de l'état de vigilance de l'animal. Afin de répondre à cette question, il aurait été nécessaire d'enregistrer l'activité oscillatoire des souris durant la réalisation des différentes tâches comportementales. Cependant, l'enregistrement de l'activité oscillatoire chez l'animal éveillé et libre de ses mouvements nécessite de remanier certains tests afin de les rendre compatibles avec la procédure des enregistrements électrophysiologiques. C'est notamment le cas de la tâche du labyrinthe de Barnes. Suite à mon travail, ce test a été modifié au sein de notre équipe de recherche en une version nécessitant la restriction hydrique de l'animal de telle sorte que ce dernier soit motivé à chercher l'emplacement de la coupelle contenant de l'eau et dont la position reste strictement la même au fil des jours d'apprentissage (*Bott et al., 2015*).

Des enregistrements électroencéphalographiques réalisés chez un modèle murin de la MA, la souris hAPPJ20, ont révélé une activité oscillatoire de type épileptique résultant d'une hypersynchronie des réseaux corticaux, principalement associée à une diminution de l'activité

oscillatoire gamma (*Palop et al., 2007; Verret et al., 2012*). Ces auteurs ont émis l'hypothèse que l'altération de cette activité oscillatoire gamma proviendrait d'un déficit d'interneurones PV. En effet, les oscillations gamma sont générées par l'activité synaptique des interneurones PV (*Cardin et al., 2009; Sohal et al., 2009*). De plus, il est connu dans la littérature que les modèles murins de la MA, tout comme les patients affectés par la pathologie, expriment moins d'interneurones PV, mis en évidence par une diminution de l'expression de la sous-unité Nav1.1 des canaux sodiques dépendants du voltage. Ces canaux contrôlent l'excitabilité des réseaux en modulant l'excitabilité synaptique dans des sous-types particuliers de neurones (*Meisler and Kearney, 2005*). Verret et collaborateurs ont montré que la restauration des niveaux de la sous-unité Nav1.1 chez la souris hAPPJ20 permet d'augmenter l'activité synaptique inhibitrice et l'activité oscillatoire gamma et de réduire l'hypersynchronie et les troubles cognitifs (*Verret et al., 2012*).

Chez le modèle murin TgCRND8, l'augmentation d'excitabilité des neurones hippocampiques se manifeste par une augmentation de la susceptibilité des crises épileptiques (*Del Vecchio et al., 2004*) qui résulterait d'une altération des interneurones GABAergiques hippocampiques. Chez les souris TgCRDN8 âgées de deux mois, j'ai mis en évidence une diminution significative du nombre d'interneurones PV dans le champ ammonique CA1. Cette diminution a été confirmée par des dosages réalisés par une technique de Western blot qui ont montré que les souris TgCRND8 âgées de deux mois présentent une diminution significative de l'expression de la sous-unité Nav1.6, et en moindre mesure de la sous-unité Nav1.1, des canaux sodiques dépendants du voltage. Dans l'hippocampe, l'accumulation précoce de fragments amyloïdes pourrait avoir lieu préférentiellement au sein des interneurones PV, altérant ainsi l'intégrité des réseaux PV au sein de l'hippocampe et la genèse de l'activité oscillatoire gamma propice aux fonctions cognitives.

En plus des interneurons PV, les interneurons SOM seraient également altérés chez les patients affectés par la MA (*Epelbaum et al., 1994; Tallent, 2007*) et responsables de l'émergence d'une activité oscillatoire hippocampique. Cependant, les comptages que j'ai entrepris dans les différentes régions de l'hippocampe n'ont révélé aucun changement dans l'expression des interneurons SOM chez les souris TgCRND8 âgées de deux mois en comparaison aux souris WT. Ce résultat souligne donc le fait que l'atteinte de l'activité oscillatoire hippocampique des souris TgCRND8 serait spécifiquement liée à la diminution des interneurons PV.

Certains auteurs mettent en avant que l'émergence des troubles mnésiques et l'altération des réseaux hippocampiques (*Palop and Mucke, 2010*) chez les modèles animaux de la MA seraient liés à la surproduction du peptide A β soluble. Plus précisément, l'A β soluble pourrait être responsable des premiers déficits mnésiques engendrés par l'atteinte de l'intégrité des réseaux PV hippocampiques (*Verret et al., 2012*). Ces études vont cependant à l'encontre des résultats obtenus chez de jeunes souris TgCRND8, qui montrent que l'altération de l'activité oscillatoire hippocampique précède la surproduction du peptide A β (*Goutagny et al., 2013*). Ainsi, d'autres métabolites dérivés du clivage amyloïdogénique de l'APP pourraient être responsables de l'altération précoce des réseaux d'interneurons PV hippocampiques.

Sur le plan comportemental, mes jeunes souris TgCRND8 mâles âgées de deux mois sont capables de discriminer la nouveauté dans la tâche de reconnaissance d'objet à de courts délais, et présentent de bonnes capacités de navigation spatiale de référence dans la tâche du labyrinthe de Barnes, à la fois durant la phase d'apprentissage et lors du test de rétention. Cependant, elles présentent un déficit dans les tâches de déplacement et de remplacement d'objet.

Les tâches comportementales entreprises dans le cadre de ma thèse servent à évaluer des systèmes de mémoire atteints précocement chez les patients affectés par la MA, la mémoire de reconnaissance, évaluée par les tests de reconnaissance, de déplacement et de remplacement d'objet et la mémoire de navigation spatiale, testée dans le labyrinthe de Barnes. La mémoire de reconnaissance permet aussi bien la détection d'un nouvel objet (reconnaissance d'objet), que celle d'un déplacement de l'objet (déplacement d'objet) ou encore de la substitution d'un objet (remplacement d'objet). Plusieurs structures cérébrales sont impliquées dans la mémoire de reconnaissance telles que le cortex périrhinal, le cortex entorhinal et l'hippocampe (*Brown and Aggleton, 2001*). Alors que le cortex périrhinal serait spécifiquement impliqué dans les processus d'acquisition et de consolidation nécessaires à la reconnaissance d'objet (*Brown et al., 2010*), l'hippocampe, quant à lui, serait essentiel pour la création d'une relation spatiale entre un objet et sa position dans l'environnement.

Les mauvaises performances des souris TgCRDN8 mâles âgées de deux mois dans la tâche de déplacement d'objet pourraient être sous-tendues par une altération précoce des réseaux hippocampiques impliqués dans la mémoire de reconnaissance spatiale (*Save et al., 1992; Wan et al., 1999*), comme le suggère l'atteinte du rythme gamma hippocampique chez ces souris. Dans mon étude, la mémoire de navigation spatiale a été appréhendée à l'aide du labyrinthe de Barnes, un test qui serait lui-aussi hippocampo-dépendant. En effet, les tâches spatiales sont connues comme étant dépendantes des champs ammoniques de l'hippocampe (*Langston et al., 2010*). De façon surprenante, les performances des souris TgCRND8 mâles lors de l'apprentissage et dans le test de rétention du labyrinthe de Barnes ne sont pas affectées, alors qu'elles le sont dans la tâche de déplacement d'objet.

L'absence d'altération de la mémoire de navigation spatiale est en accord avec les résultats obtenus par Francis et collaborateurs (*Francis et al., 2012*) qui mettent en avant les bonnes performances des souris TgCRND8 âgées de deux mois dans une autre tâche servant à

évaluer la mémoire de navigation spatiale, la piscine de Morris. Les résultats comportementaux obtenus dans les tests spatiaux de cette étude laissent à penser que les souris TgCRND8 mâles âgées de deux mois présenteraient des atteintes fines des réseaux hippocampiques, résultant ainsi en une dégradation des performances de mémoire de déplacement d'objet, en l'absence de tout déficit de mémoire de navigation spatiale. Rappelons ici que seul le rythme gamma hippocampique est altéré chez les souris TgCRND8 mâles âgées de deux mois, alors que le rythme thêta paraît intact. De manière intéressante, le même phénotype comportemental que celui arboré par les souris TgCRND8 mâles âgées de deux mois est induit en touchant à l'intégrité des interneurons PV impliqués dans la genèse du rythme gamma chez d'autres souris. En effet, une modification fine des réseaux d'interneurons PV induit un déficit des mémoires de reconnaissance et de travail, mais aucunement de navigation spatiale (*Fuchs et al., 2007; Korotkova et al., 2010; Murray et al., 2011*).

Il est également intéressant de mentionner le fait que les tâches spatiales de déplacement d'objet et du labyrinthe de Barnes, bien que toutes deux dépendantes de l'hippocampe, diffèrent sur plusieurs points. Tout d'abord, ces deux tests diffèrent de par la nature de l'information spatiale à traiter. En effet, dans la tâche de déplacement d'objet, un changement de position d'un objet familier doit être décelé sur la base d'informations présentes eu sein du champ ouvert et qui sont à la portée directe du rongeur. En revanche, dans le labyrinthe de Barnes, la souris doit s'aider d'indices distaux se trouvant en dehors de la plate-forme du test pour localiser le trou cible. De plus, la tâche du labyrinthe de Barnes se veut répétitive dans la mesure où elle nécessite plusieurs essais journaliers et plusieurs jours d'apprentissage avant le test de rétention, à l'inverse du test de déplacement d'objet où les informations sont acquises en un essai et où la mémoire est évaluée en un seul essai également. L'un des désavantages du labyrinthe de Barnes est que les souris peuvent montrer

d'excellentes performances grâce à l'élaboration de stratégies non spatiales, comme des stratégies sérielles (*Sharma et al., 2010*). Ainsi, pour toutes les raisons citées précédemment, la tâche du labyrinthe de Barnes pourrait dépendre d'un réseau et/ou de processus neuronaux distincts de celle du déplacement d'objet, expliquant cette dichotomie entre les bonnes performances des souris TgCRND8 mâles âgées de deux mois dans le labyrinthe de Barnes et leurs mauvaises performances dans la seconde tâche.

La dernière tâche comportementale effectuée dans le cadre de cette thèse est celle du remplacement d'objet. Dans cette dernière, les souris TgCRND8 mâles âgées de deux mois éprouvent des difficultés pour reconnaître l'objet familier présent à une nouvelle position. Dans le protocole utilisé, l'environnement est orienté de par la présence d'un indice sur l'une des parois du champ ouvert, ce qui rend ce test dépendant de l'hippocampe (*Langston and Wood, 2010*). Le cortex entorhinal participe également aux associations des objets avec leur emplacement et avec le contexte environnemental global (*Wilson et al., 2013a, 2013b*). Ainsi, chez les souris TgCRND8 âgées de deux mois, la pathologie amyloïde, dans ses premiers stades, en plus de l'hippocampe, semblerait également s'installer dans le cortex entorhinal.

Enfin, par l'administration chronique *per os* d'inhibiteurs de β - (LY-2811376) et γ -secrétases (Semagacestat), j'ai cherché à modifier de manière spécifique les niveaux de certains métabolites de l'APP, le β -CTF et l'A β , afin d'étudier leur rôle éventuel dans les déficits mnésiques précoces des souris TgCRND8 mâles âgées de deux mois dans les tâches de déplacement et de remplacement d'objet. J'ai ainsi pu mettre en évidence le fait que le LY-2811376 (inhibiteur de β -secrétase) et le Semagacestat (inhibiteur de γ -secrétase) permettent tous deux de restaurer les performances mnésiques des souris TgCRND8 mâles âgées de deux mois dans la tâche de déplacement d'objet. Cependant, seul le LY-2811376 est efficace dans la tâche de remplacement d'objet. Cette différence pourrait s'expliquer par le fait que, les inhibiteurs de β - et γ -secrétases influencent différemment la production des métabolites de

l'APP. En effet, alors que les deux traitements abaissent les niveaux du peptide A β , ils ont des effets inverses sur les taux de β -CTF, le LY-2811376 diminuant les niveaux de β -CTF et le Semagacestat en augmentant les niveaux. Cette étude pharmacologique permet d'argumenter en faveur du fait que les déficits de déplacement d'objet seraient induits par de faibles quantités d'A β , alors que les déficits de remplacement d'objet seraient quant à eux liés à l'augmentation des niveaux de β -CTF. En outre, les altérations comportementales des souris TgCRND8 mâles âgées de deux mois dans les tâches de déplacement et de remplacement d'objet ne peuvent être mises en relation avec une baisse du comportement exploratoire envers les objets.

Le β -CTF, précurseur direct du peptide A β , partagerait de nombreux rôles neurotoxiques en commun avec l'A β , et pourrait agir plus précocement que ce dernier. A titre d'exemple, le β -CTF affecte l'homéostasie calcique en formant des pores et des canaux ioniques à la membrane cellulaire qui laissent entrer le calcium dans la cellule. Il exacerbe aussi l'activité inflammatoire qui s'accompagne d'une activation gliale. Il migre également en direction du noyau cellulaire pour jouer sur la transcription de gènes. De plus, il agit sur la chaîne respiratoire mitochondriale en engendrant un stress oxydatif qui se traduit par la libération du cytochrome C et l'activation de la caspase 3 responsables de l'apoptose (*Chang and Suh, 2005a*). De manière intéressante, le β -CTF serait responsable d'atteintes de la mémoire de reconnaissance pouvant être contrecarrées par des inhibiteurs de la β -secrétase chez un modèle murin d'angiopathie amyloïde cérébrale familiale (*Tamayev et al., 2012*). De plus, une accumulation intracellulaire précoce de β -CTF aurait été mise en évidence à la jonction entre le subiculum et le champ ammonique CA1 chez un modèle murin triple transgénique 3xTgAD (*Lauritzen et al., 2012*).

Le fragment soluble sAPP β devrait subir les mêmes variations de concentration que le β -CTF suite à l'administration des deux inhibiteurs, à savoir une diminution suite au

traitement avec l'inhibiteur de β -secrétase (LY-2811376) et une augmentation suite au traitement avec l'inhibiteur de γ -secrétase (Semagacestat). Le sAPP β est généré de manière concomitante au β -CTF suite au clivage amyloïdogénique de l'APP pour la β -secrétase. Cependant, de par la forte homologie de séquence et les nombreux rôles bénéfiques qu'il partage avec le fragment soluble non-amyloïdogénique sAPP α (*Chasseigneaux and Allinquant, 2012*), les effets neuroprotecteurs et neurotrophiques du sAPP β sont nettement plus marqués que ses effets délétères. En effet, à titre d'exemples, sAPP β protège les neurones hippocampiques contre l'excitotoxicité, la toxicité induite par l'A β et le manque de glucose (*Furukawa et al., 1996; Barger and Harmon, 1997*) et promeut la croissance axonale (*Chasseigneaux et al., 2011*). Il induit également une différenciation neuronale des cellules souches embryonnaires humaines, et cela de manière plus efficace que le sAPP α (*Freude et al., 2011*). Ainsi, les nombreux rôles bénéfiques assurés par le fragment soluble sAPP β tendent à écarter son implication dans l'émergence des premières altérations mnésiques des souris TgCRND8.

Les secrétases β et γ ont de multiples substrats et ne sont pas uniquement impliquées dans le clivage protéolytique de l'APP. De ce fait, il peut être envisagé que les effets induits par les inhibiteurs des β - et γ -secrétases pourraient aussi bien être liés au clivage amyloïdogénique de l'APP qu'à l'altération du traitement d'autres substrats vitaux pour l'organisme. Cependant, le fait que ces deux types d'inhibiteurs n'altèrent en rien les performances mnésiques des souris WT, en comparaison aux souris WT traitées avec le véhicule dans les tâches de déplacement et de remplacement d'objet, suggère que ces inhibiteurs induisent principalement leurs effets sur le métabolisme de l'APP chez les souris TgCRND8.

Il ne serait pas impossible que l'inhibition des secrétases β et γ , qui réduit la voie de clivage amyloïdogénique de l'APP, favorise le clivage non-amyloïdogénique de l'APP,

expliquant de ce fait la restauration des fonctions mnésiques des souris TgCRND8 mâles âgées de deux mois suite aux traitements chroniques *per os*. En effet, le fragment soluble sAPP α est doté de propriétés neuroprotectrices et neurotrophiques (*Furukawa et al., 1996; Mattson, 1997*). De manière intéressante, le sAPP α améliore l'apprentissage et la mémorisation chez des modèles animaux (*Taylor et al., 2008*), notamment dans des tâches de reconnaissance (*Meziane et al., 1998*) et bloque des déficits induits par un agent amnésiant (*Meziane et al., 1998*). Cette hypothèse pourrait être testée ultérieurement, par exemple par l'inhibition de l'activité de l' α -secrétase.

Cette seconde étude m'a permis de compléter l'hypothèse amyloïde (*Hardy and Higgins, 1992*) en proposant l'implication, en plus du peptide A β , de son précurseur direct, le β -CTF, dans l'émergence des premières altérations mnésiques chez de jeunes souris TgCRND8. De manière intéressante, il semblerait que certaines formes de mémoire soient particulièrement vulnérables face à l'un ou l'autre de ces métabolites amyloïdes. En effet alors que l'A β perturberait la mémoire de déplacement d'objet, le β -CTF, quant à lui, perturberait la mémoire de remplacement d'objet. D'après l'hypothèse de la progression transentorhinale de la MA (*Raskin et al., 2015*), le β -CTF pourrait s'accumuler en premier lieu dans le cortex entorhinal, engendrant de ce fait des déficits de mémoire impliquée dans la détection du remplacement d'un objet. Dans un second temps, le β -CTF pourrait être clivé pour générer des peptides A β dans l'hippocampe, qui eux induiraient des déficits de mémoire impliquée dans la détection du déplacement d'un objet.

Etude n°3

**Effets d'un anti-inflammatoire non stéroïdien
sur les performances mnésiques
d'un modèle murin transgénique
de la maladie d'Alzheimer,
la souris TgCRND8**

Valentine HAMM^{1,2}, Céline Héraud^{1,2}, Jean-Bastien Bott^{1,2}, Karine Herbeaux^{1,2},
Carole Strittmatter^{1,2}, Chantal Mathis^{1,2} & Romain Goutagny^{1,2}

1. Laboratoire de Neurosciences Cognitives & Adaptatives (LNCA), Université de Strasbourg,
Faculté de Psychologie, 12, Rue Goethe, F - 67 000 Strasbourg, France
2. LNCA, UMR-7364, CNRS, Neuropôle de Strasbourg, 12, Rue Goethe, F - 67 000 Strasbourg,
France

Etude préliminaire

1. Contexte scientifique et objectifs

Dans cette troisième et dernière étude préliminaire, je me suis intéressée à l'un des mécanismes communs engendré par le β -CTF et à l'A β , l'inflammation (*Chang and Suh, 2005b*). En effet, ces métabolites dérivés du clivage amyloïdogénique de l'APP seraient initiateurs de processus inflammatoires qui se mettraient en place précocement dans la MA (*Schöll et al., 2015*).

L'une des principales questions qui reste en suspens concernant la neuroinflammation est de savoir si son rôle serait bénéfique ou délétère. Alors que l'inflammation aiguë constituerait une réaction adaptative dont le but est de restaurer l'intégrité du cerveau en défiant tout agent pathogène (*Wyss-Coray and Mucke, 2002; Khandelwal et al., 2011*), l'inflammation chronique, quant à elle, serait un processus néfaste aboutissant à une neurodégénérescence progressive (*Mrak and Griffin, 2005; Hoozemans et al., 2011*). De ce fait, l'inflammation prolongée contribuerait à l'émergence de pathologies neurodégénératives comme la MA (*Craft et al., 2006; Pizza et al., 2011; Varnum and Ikezu, 2012; Liu et al., 2013; Sudduth et al., 2013*).

En plus des marqueurs histopathologiques caractéristiques de la MA, l'augmentation et l'agrégation du peptide A β et l'hyperphosphorylation pathologique de la protéine Tau, les processus inflammatoires assurent également un rôle prépondérant dans sa pathogenèse. Des études réalisées en *post mortem* ont confirmé la présence d'une neuroinflammation dans le cerveau des patients affectés par la MA (*Akiyama et al., 2000a*). Chez les patients, tout comme chez les modèles murins transgéniques de la MA, les plaques amyloïdes sont encerclées par de nombreuses cellules gliales (*Fillit et al., 1991; Cagnin et al., 2001; Varnum and Ikezu, 2012; Liu et al., 2013*) qui correspondent à la microglie activée et aux astrocytes

réactifs (*Eikelenboom and van Gool, 2004*). Ces cellules gliales sécrètent des composés pro-inflammatoires comme les cytokines, les chimiokines ou encore les molécules du complément (*Mrak et al., 1995; Griffin et al., 1998; Akiyama et al., 2000a, 2000b; Town et al., 2005; Tuppo and Arias, 2005*). La libération et l'augmentation prolongées de ces médiateurs pro-inflammatoires dans le cerveau contribuent aux dommages et pertes neuronales (*Badoer, 2010; Brown, 2010; Brown and Neher, 2010*) et altèrent l'équilibre neurophysiologique propice à l'apprentissage et à la mémorisation (*Fillit et al., 1991; Jankowsky and Patterson, 1999a, 1999b; Gemma and Bickford, 2007; Varnum and Ikezu, 2012; Liu et al., 2013*).

La microglie est considérée comme le principal macrophage du cerveau. Au sein du SNC, elle englobe approximativement 10% des cellules (*Benarroch, 2013*). Elle jouerait un rôle dans les réponses inflammatoires contre les dommages qui se mettent progressivement en place dans la MA (*Mandrekar-Colucci and Landreth, 2010*). Dans des conditions physiologiques, la microglie est inactive. Cependant, elle peut être stimulée par de nombreux facteurs comme les peptides amyloïdes. Une fois activée, la microglie change de morphologie, elle passe d'une forme ramifiée (au repos) à une forme amoéboïde (active) et sécrète des marqueurs spécifiques sur sa surface cellulaire (*Town et al., 2005; Glass et al., 2010*). La microglie activée est dotée d'une activité de phagocytose et migre afin de nettoyer les cellules endommagées et les débris cellulaires. Lorsque la microglie est modérément stimulée par de faibles niveaux d'A β , elle a la capacité de capturer les peptides amyloïdes par phagocytose. Cependant, lorsque l'activation de la microglie est exacerbée par de fortes concentrations d'A β , elle augmente la production de molécules pro-inflammatoires responsables des dommages neuronaux et compromet l'élimination du peptide A β (*Liu and Chan, 2014*).

Les astrocytes représentent les cellules les plus abondantes du cerveau (*Sofroniew and Vinters, 2010*). Ils interagissent avec les neurones et sont impliqués dans la régulation de la

sécrétion et le recyclage des neurotransmetteurs, et dans les remodelages synaptiques (*Halassa and Haydon, 2010; Henneberger and Rusakov, 2010*). Dans la MA, les astrocytes peuvent être activés en présence de peptides amyloïdes. En comparaison aux astrocytes quiescents, les astrocytes réactifs peuvent encercler les plaques séniles et former une barrière cellulaire entre les plaques et les neurones sains (*Sofroniew and Vinters, 2010*). Cependant, même si les astrocytes activés étaient protecteurs pour le cerveau, leur rôle ne serait toutefois pas bénéfique sous certaines conditions. En effet, les astrocytes réactifs pourraient, en plus des neurones, produire de l'A β en faible proportion (*Liu and Chan, 2014*).

Les COX sont des enzymes qui catalysent la première étape d'une cascade de signaux intracellulaires (COX-1) ou extracellulaires (COX-2), impliqués, entre autres, dans les processus inflammatoires. Au cours de cette première étape, l'acide arachidonique est converti en prostaglandine. Les COX-1 font partie d'une famille d'enzymes « constitutives » de l'organisme, qui se trouvent dans l'immense majorité des cellules, et qui sont impliquées dans de nombreux mécanismes. Les COX-2, quant à elles, sont des enzymes « inductibles » par des stimulations inflammatoires. L'activité enzymatique des COX-2 est exprimée dans les cellules endothéliales vasculaires, rénales et au niveau du SNC. Des taux neuronaux élevés de la COX-2, mais non de la COX-1, ont été décelés dans les cerveaux affectés par la MA (*Pasinetti, 1998; Pasinetti and Aisen, 1998*).

Les niveaux d'expression des COX changent au cours des différents stades de la MA (*Hoozemans et al., 2008*). Dans les stades précoces de la pathologie, lorsque de faibles dépôts d'A β sont présents, la COX-2 est augmentée dans les neurones. Dans les stades plus tardifs de la pathologie, elle est exprimée en d'importantes concentrations dans les cellules cérébrales qui dégèrent et autour des plaques amyloïdes (*Fiala et al., 2002*). Cette surexpression peut être diminuée par l'intermédiaire d'inhibiteurs sélectifs de la COX-2 (*Ferencik et al., 2001*). Chez les patients, l'augmentation d'expression neuronale de la COX-2 se fait en parallèle et

co-localise avec l'expression de protéines du cycle cellulaire dans le cortex temporal, suggérant ainsi l'implication précoce de la COX-2 dans la MA (*Hoozemans et al., 2002*). Une activité exacerbée de la COX-2 a également été mise en évidence dans les modèles murins de la MA (*Hwang et al., 2002; Xiang et al., 2002*).

D'un point de vue thérapeutique, la prise sur le long terme d'AINS pourrait prévenir ou retarder l'émergence de la MA (*McGeer et al., 1996; in t' Veld et al., 2001; Launer, 2003; Esiri, 2007a, 2007b*). Les mécanismes biologiques impliqués dans cette protection ne sont pas encore élucidés, mais impliqueraient l'inhibition de la production du peptide $A\beta_{1-42}$ et de son agrégation, l'inhibition de l'activité des secrétases ou encore l'inhibition sélective de l'activité de la COX-2. Certains AINS diminuent sélectivement la production d' $A\beta_{1-42}$ *in vitro* et dans les modèles murins transgéniques de la MA (*Weggen et al., 2001, 2003b, 2003a; Eriksen et al., 2003*). De plus, ils stimulent la sécrétion d'ectodomaines neurotrophiques et neuroprotecteurs de l'APP dans les neurones par une sur-activation du clivage non-amyloïdogénique de l'APP par l' α -secrétase (*Avramovich et al., 2002*). Certains AINS inhibent l'activité de la β -secrétase et la sécrétion d' $A\beta$ engendrées suite à la stimulation de lignées cellulaires par des cytokines pro-inflammatoires (*Sastre et al., 2006b, 2006a*). Finalement, ils inhibent l'agrégation des peptides $A\beta$ et la formation de dépôts, d'oligomères et de fibrilles amyloïdes *in vitro* (*Thomas et al., 2001*) en modulant l'activité du complexe γ -secrétase (*Kukar et al., 2008; Kukar and Golde, 2008*).

L'effet prophylactique des AINS dans la MA serait assuré par des inhibiteurs sélectifs de la COX-2, comme le Celecoxib. De tels inhibiteurs permettraient de contourner les effets délétères des AINS classiques résultant principalement de l'inhibition de la COX-1. En effet, l'inhibition de la biosynthèse des prostaglandines par la COX-1 serait responsable de nombreux effets indésirables digestifs (*Lichtenstein et al., 1995*) et rénaux (*Brater, 2002a, 2002b*). De ce fait, les nouveaux AINS auraient la particularité d'inhiber exclusivement la

COX-2, de manière à agir spécifiquement sur l'excès des médiateurs pro-inflammatoires. Cependant, il existerait tout de même des effets secondaires liés à l'inhibition sélective de la COX-2, notamment au niveau de l'endothélium.

Jusqu'à présent, les essais cliniques sur les AINS ont fourni des résultats souvent contradictoires et peu concluants (*Hoozemans et al., 2003*). Les études portant sur les traitements chroniques avec des AINS dans la MA suggèrent que ces agents pourraient s'avérer bénéfiques uniquement lorsqu'ils sont administrés précocement dans le décours temporel de la pathologie, avant l'émergence des dépôts amyloïdes et des premiers symptômes (*Hoozemans et al., 2011; Lehrer and Rheinstein, 2015*). En effet, les traitements prolongés avec des AINS pourraient retarder l'apparition ou diminuer la progression de la MA, uniquement chez les patients âgés de 65 à 75 ans, 65 ans étant considéré comme l'âge moyen d'émergence de la pathologie. Ces effets bénéfiques s'atténueraient ensuite avec l'âge et deviendraient même délétères une fois les dépôts amyloïdes présents (*Imbimbo, 2009; Imbimbo et al., 2010*). Ainsi, la neuroinflammation serait un processus précoce et continu présent dès les stades précliniques et perdurant jusqu'aux stades les plus tardifs de la MA (*Arends et al., 2000; Hoozemans et al., 2005*).

Dans cette troisième et dernière étude préliminaire, qui fait office de perspective à mes travaux de recherche, j'ai étudié les **effets d'un AINS, le Celecoxib, sur les performances mnésiques des souris TgCRND8**. Pour ce faire, des souris TgCRND8 et WT mâles âgées de deux mois ont été traitées chroniquement *per os* avec un véhicule ou un AINS, le Celecoxib, un inhibiteur sélectif de la COX-2, à une concentration de 10mg/kg pendant six jours. Suite au traitement, les performances des souris ont été évaluées dans les tâches de déplacement et de remplacement d'objet.

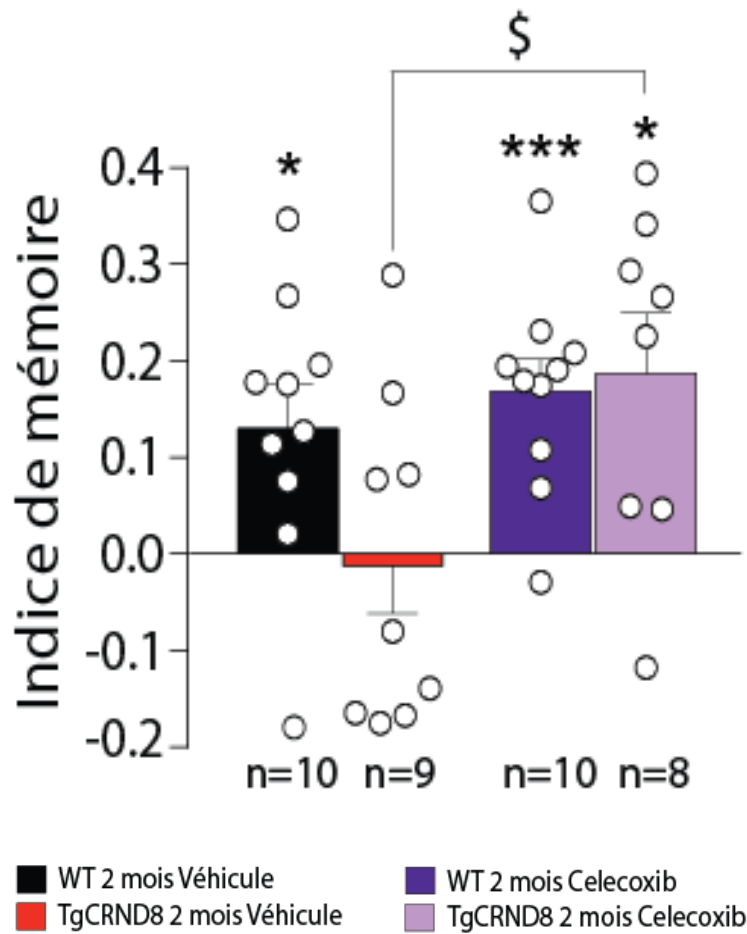
2. Résultats

2.1. Déplacement d'objet

Dans la tâche de déplacement d'objet (*Etude 3; Figure 1*), alors que les souris WT mâles âgées de deux mois et traitées avec un véhicule sont significativement performantes (indice de mémoire significativement différent par rapport au hasard qui est à zéro: WT véhicule: $t_{(9)} = 2,766$, $p = 0,0219$), les souris TgCRND8 véhicule du même âge ne parviennent pas à détecter le changement de position de l'objet familier (indice de mémoire par rapport au hasard qui est à zéro: TgCRND8 véhicule: $t_{(8)} = 0,2175$, $p = 0,8333$). De manière intéressante, un traitement chronique *per os* avec un AINS, le Celecoxib, permet de restaurer de manière significative leurs performances mnésiques (indice de mémoire significativement différent par rapport au hasard qui est à zéro: TgCRND8 Celecoxib: $t_{(7)} = 3,005$, $p = 0,0198$), sans altérer celles des souris WT (indice de mémoire significativement différent par rapport au hasard qui est à zéro: WT Celecoxib: $t_{(9)} = 5,114$, $p = 0,0006$).

L'effet du traitement chronique avec le Celecoxib est significatif sur les performances mnésiques des souris TgCRND8 mâles âgées de deux mois par rapport aux souris TgCRND8 véhicule du même âge (effet traitement significatif: ANOVA à 2 facteurs: $F_{(1,33)} = 5,754$, $p = 0,0223$). Il n'y a pas d'effet génotype (absence d'effet génotype: ANOVA à 2 facteurs: $F_{(1,33)} = 1,556$, $p = 0,2210$), ni d'interaction (absence d'interaction: ANOVA à 2 facteurs: $F_{(1,33)} = 2,610$, $p = 0,1157$). Cette absence d'interaction est contre intuitive au vu de la clarté des effets du Celecoxib chez les souris TgCRND8. Ceci pourrait être dû à la grande variabilité des performances des souris TgCRND8 véhicule.

Figure 1: Effet d'un anti-inflammatoire non stéroïdien, le Celecoxib, sur les performances mnésiques des souris TgCRND8 et WT mâles âgées de deux mois dans la tâche de déplacement d'objet



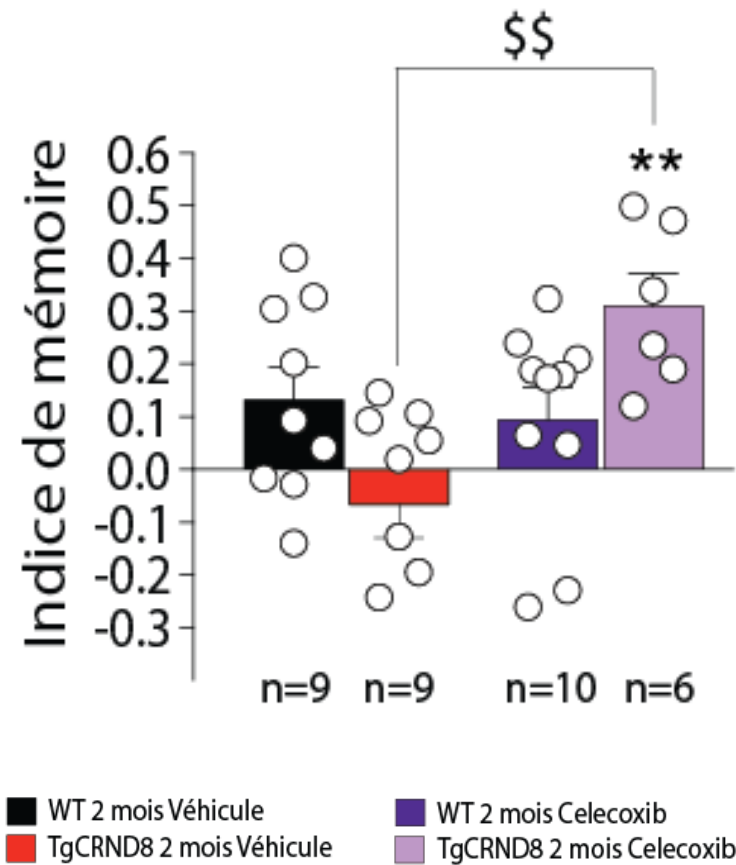
L'histogramme représente les moyennes et erreurs types des indices de mémoire ((temps d'exploration de l'objet déplacé – moyenne du temps d'exploration pour les objets non déplacés) / temps d'exploration total pour les trois objets durant les 10 minutes du test de rétention) des souris WT et TgCRND8 mâles âgées de deux mois traitées avec un véhicule ou le Celecoxib. Le niveau du hasard à zéro indique la non préférence pour l'objet déplacé. (* : $p < 0,05$; *** : $p < 0,001$, significativement différent du hasard ; n : effectif des souris ; chaque rond représente une souris ; \$: $p < 0,05$, indice de mémoire significativement différent entre les souris TgCRND8 véhicule et celles traitées avec le Celecoxib)

2.2. Remplacement d'objet

Dans la tâche de remplacement d'objet (*Etude 3; Figure 2*), les souris WT et TgCRND8 mâles âgées de deux mois et traitées avec un véhicule ne sont pas performantes (indice de mémoire par rapport au hasard qui est à zéro: WT véhicule: $t_{(8)} = 2,127$, $p = 0,0662$; TgCRND8 véhicule: $t_{(8)} = 0,9927$, $p = 0,3499$), n'explorant pas de manière préférentielle l'objet familier (remplaçant) présent à un nouvel emplacement. De manière intéressante, un traitement chronique *per os* avec un AINS, le Celecoxib, permet de restaurer de manière significative les performances mnésiques des souris TgCRND8 (indice de mémoire significativement différent par rapport au hasard qui est à zéro: TgCRND8 Celecoxib: $t_{(5)} = 4,921$, $p = 0,0044$). En revanche, les mauvaises performances des souris WT demeurent inchangées suite au traitement avec le Celecoxib (indice de mémoire par rapport au hasard qui est à zéro: WT Celecoxib: $t_{(9)} = 1,518$, $p = 0,1634$).

L'effet du traitement chronique avec le Celecoxib est significatif sur les performances mnésiques des souris TgCRND8 mâles âgées de deux mois par rapport aux souris TgCRND8 véhicule (effet traitement significatif: ANOVA à 2 facteurs: $F_{(1,30)} = 6,616$, $p = 0,0153$) avec une interaction significative (interaction significative: ANOVA à 2 facteurs: $F_{(1,30)} = 9,933$, $p = 0,0037$). En revanche, il n'y a pas d'effet génotype (absence d'effet génotype: ANOVA à 2 facteurs: $F_{(1,30)} = 0,01870$, $p = 0,8921$).

Figure 2: Effet d'un anti-inflammatoire non stéroïdien, le Celecoxib, sur les performances mnésiques des souris TgCRND8 et WT mâles âgées de deux mois dans la tâche de remplacement d'objet



L'histogramme représente les moyennes et erreurs types des indices de mémoire ((temps d'exploration de l'objet ancien à son nouvel emplacement – temps d'exploration de l'objet ancien à son ancien emplacement) / temps d'exploration total pour les deux objets durant les 10 minutes du test de rétention) des souris WT et TgCRND8 mâles âgées de deux mois traitées avec un véhicule ou le Celecoxib. Le niveau du hasard à zéro indique la non préférence pour l'objet déplacé. (** : $p < 0,01$, significativement différent du hasard ; n : effectif des souris ; chaque rond représente une souris ; \$\$: $p < 0,01$, indice de mémoire significativement différent entre les souris TgCRND8 véhicule et celles traitées avec le Celecoxib)

3. Discussion

Cette troisième et dernière étude, bien que préliminaire, est prometteuse dans le sens où un traitement chronique *per os* avec un AINS, le Celecoxib, un inhibiteur sélectif de la COX-2, permet de restaurer de manière significative les performances mnésiques des souris TgCRND8 mâles âgées de deux mois dans les tâches de déplacement et de remplacement d'objet. L'amélioration des performances mnésiques des souris TgCRND8 suite au traitement chronique avec le Celecoxib est d'autant plus marquée que l'effectif des souris est faible, notamment dans la tâche de remplacement d'objet. Cet effectif nécessite d'être augmenté, tout particulièrement chez les souris WT, afin de faire possiblement ressortir leurs capacités de détection du remplacement d'un objet, quel que soit le traitement. En effet, dans les deux études précédentes, j'avais mis en évidence les bonnes performances des souris WT âgées de deux mois dans la tâche de remplacement d'objet.

De manière intéressante, le fait que le traitement chronique avec le Celecoxib ait un effet significatif sur les performances mnésiques exclusivement chez les souris TgCRND8 laisserait suggérer une interaction entre cette molécule et les effets induits par le transgène *hAPP*. Certains AINS présentent des propriétés anti-amyloïdogènes et interfèrent à diverses étapes du métabolisme de l'APP (Mackenzie, 2001; Gasparini *et al.*, 2004). *In vitro*, certains d'entre eux diminuent sélectivement les niveaux d'A β ₁₋₄₂ dans des cultures de cellules gliales (Moriyama *et al.*, 2002; Eriksen *et al.*, 2003). Par ailleurs, des études *in vivo* ont confirmé cette réduction significative de la charge amyloïde chez des souris traitées chroniquement avec de l'Ibuprofène (Lim *et al.*, 2001). Si le traitement est débuté précocement, c'est-à-dire avant l'apparition des premières plaques amyloïdes, et si la prise se poursuit sur une longue période de temps, cette diminution de la charge amyloïde sera maximale. Certains AINS joueraient également sur les propriétés d'agrégation des peptides amyloïdes. Leurs propriétés

anti-agrégantes peuvent potentiellement être expliquées par l'induction de l'expression de la transthyrétine, une protéine capable de séquestrer les peptides amyloïdes (*Schwarzman et al., 1994; Thomas et al., 2001*). Enfin, certains AINS pourraient également réduire l'activité des sécrétases β ou γ (*Takahashi et al., 2003*), mais ce mécanisme d'action n'est pas encore bien connu à ce jour.

Dans un cerveau affecté par la MA, la microglie activée et les astrocytes réactifs entourent les dépôts amyloïdes. Ces cellules gliales stimuleraient l'élimination des peptides A β et antagoniseraient ainsi leur accumulation et leur agrégation (*Simard et al., 2006; Bolmont et al., 2008; Meyer-Luehmann et al., 2008; Kuchibhotla et al., 2009*). Cependant, les peptides A β non éliminés joueraient un rétrocontrôle positif qui augmenterait les dépôts amyloïdes par la surexpression de médiateurs pro-inflammatoires (*Wyss-Coray and Mucke, 2002*). Ainsi, la microglie activée et les astrocytes réactifs rendraient les neurones vulnérables aux composés pro-inflammatoires, ce qui favoriserait la neurodégénérescence (*Fuller et al., 2009*).

Les AINS interagiraient avec les cellules gliales en modulant leur activation et leur migration. A titre d'exemple, un traitement à court terme avec de l'Ibuprofène chez un modèle murin transgénique de la MA résulterait en une réduction significative du nombre d'astrocytes réactifs dans l'hippocampe et le cortex (*Heneka et al., 2005*). Chez des patients affectés par la MA, une prise régulière d'AINS diminuerait le nombre d'astrocytes réactifs, mais pas la microglie activée (*Alafuzoff et al., 2000*).

Dans le but d'étudier l'activation microgliale et les astrocytes réactifs chez les souris TgCRND8, j'ai effectué un double marquage immunohistochimique: Iba1 (pour « *ionized calcium-binding molecule 1* » en anglais) et GFAP (pour « protéine d'acide fibrillaire gliale »). Alors que l'Iba1 est spécifique de la microglie, la GFAP permet de marquer les

astrocytes. L'analyse de ces immunomarquages n'a pas encore pu être effectuée mais sur la base des informations fournies par la littérature, il se pourrait que le traitement chronique avec le Celecoxib puisse diminuer l'activation et la migration des cellules gliales, microglie et astrocytes, dans les structures cérébrales appartenant à la formation hippocampique comme le cortex entorhinal et l'hippocampe. Ceci expliquerait ainsi les effets bénéfiques assurés par le Celecoxib sur les déficits mnésiques précoces des souris TgCRND8.

Ces résultats préliminaires fort encourageants vont dans le sens des études démontrant l'apport bénéfique des traitements chroniques avec des AINS dans les stades précoces de la MA, avant l'apparition des premiers dépôts amyloïdes (*Hoozemans et al., 2011; Lehrer and Rheinstein, 2015*). De ce fait, les AINS spécifiques de la COX-2 constitueraient, en plus des inhibiteurs des secrétases β et γ , une stratégie thérapeutique prometteuse à mettre en place dès les stades précoces de la MA dans l'espoir d'en retarder la progression.

Conclusion & Perspectives

Dans le cadre de ma thèse j'ai eu recours à un modèle murin transgénique de la MA, la souris TgCRND8. Pour clôturer ce manuscrit, il me paraît pertinent de discuter de la validité de ce modèle au regard des trois critères de validité que sont: l'homologie (étiologie identique à l'Homme), l'isomorphisme (symptômes identiques à l'Homme) et la prédictivité (réponse aux traitements similaire à celle de la pathologie humaine), et de son apport dans le contexte actuel de la recherche sur la MA.

L'étiologie de la MA est encore méconnue à ce jour. Cependant, certaines formes de FAD, parmi les plus agressives et précoces, découlent de mutations génétiques présentes notamment sur le gène codant pour l'APP. L'un des avantages du modèle murin transgénique TgCRND8 est que ce dernier présente deux mutations du transgène *hAPP*, Swedish et Indiana, chacune étant retrouvée chez des patients affectés par une MA à début précoce. Ces mutations permettent d'étudier l'activité de la β -secrétase, pour la mutation Swedish, et de la γ -secrétase, pour la mutation Indiana, et leurs impacts sur la production des métabolites dérivés du clivage amyloïdogénique de l'APP. La combinaison de ces deux mutations augmente les deux activités enzymatiques et engendre une pathologie amyloïde accélérée chez les souris TgCRND8. Cependant, ce modèle ne développe pas de DNFs, ni de pertes neuronales. Même si le modèle murin transgénique TgCRND8 est très précoce, car il cumule deux formes de FAD, ce qui n'existe pas chez les patients, il m'a tout de même permis d'en apprendre davantage sur les mécanismes pathologiques responsables des premiers symptômes de la pathologie.

Dans le cadre de ma thèse, le modèle murin transgénique TgCRND8 a été utilisé à deux âges précoces, un et deux mois, correspondant au stade adolescent du développement chez la Souris. Après avoir étudié le problème potentiel de l'ontogénie des structures et réseaux corticaux à ces jeunes âges, j'ai mis en évidence l'altération précoce de deux formes de mémoire, la mémoire impliquée dans la détection du déplacement d'un objet et celle

impliquée dans la détection du remplacement d'un objet. Ces deux formes de mémoire répondent à deux composantes de la mémoire épisodique, mémoire atteinte dans les premiers stades de la MA chez les patients, le « quoi » associé au « où ».

Suite au traitement chronique *per os* avec un inhibiteur de la β -secrétase (LY-2811376), qui inhibe la synthèse à la fois du β -CTF et de l'A β , j'ai pu mettre en évidence la restauration des performances mnésiques des souris TgCRND8 âgées de deux mois dans les deux tâches de déplacement et de remplacement d'objet. En revanche, l'inhibiteur du complexe γ -secrétase (Semagacestat), qui inhibe la synthèse d'A β tout en favorisant celle du β -CTF, permet uniquement une restauration des performances mnésiques dans la tâche de déplacement d'objet. Les résultats de cette étude pharmacologique suggèrent que différents métabolites de l'APP seraient impliqués dans l'altération spécifique de diverses formes de mémoire épisodique. En effet, alors que le β -CTF serait responsable des atteintes de la mémoire de remplacement d'objet, le peptide A β , quant à lui, serait spécifique des déficits de la mémoire de déplacement d'objet.

Les résultats des études précliniques chez les modèles murins de la MA ne sont pas toujours reproductibles dans les essais cliniques chez l'Homme. L'accumulation des échecs thérapeutiques pourrait en partie s'expliquer par le fait que la grande majorité des traitements cible le contrôle de la genèse et de l'agrégation du peptide A β . De manière intéressante, l'étude pharmacologique entreprise dans le cadre de ma thèse laisse supposer que l'hypothèse amyloïde actuelle serait incomplète, le peptide A β ne pouvant être responsable à lui seul de toute la cascade d'événements délétères de la pathologie. En effet, le β -CTF, le précurseur direct de l'A β , pourrait lui aussi jouer des rôles néfastes dans la MA et possiblement en amont de la synthèse du peptide A β . Ainsi, les inhibiteurs de β -secrétase seuls, ou la combinaison d'inhibiteurs des secrétases β et γ , pourraient s'avérer bénéfiques dans le traitement des phases précoces de la pathologie.

Une troisième étude préliminaire m'a permis de mettre en évidence une amélioration significative des performances mnésiques des souris TgCRND8 âgées de deux mois dans les deux tâches de déplacement et de remplacement d'objet suite à un traitement chronique *per os* avec un AINS inhibiteur sélectif la COX-2 (Celecoxib). De ce fait, en plus des inhibiteurs des sécrétases β et γ , les AINS pourraient constituer une autre stratégie thérapeutique prometteuse à mettre en place dès les stades précoces de la MA dans l'espoir d'en retarder la progression.

Les médicaments actuellement disponibles sur le marché ne sont modérément efficaces que dans les premiers stades de la MA. De ce fait, il s'avère nécessaire de trouver de nouveaux biomarqueurs précoces capables de déceler la pathologie le plus tôt possible. L'étude électrophysiologique *in vivo* de mon travail de recherche laisse suggérer que l'altération de l'activité oscillatoire serait responsable de l'émergence des premières atteintes mnésiques. Chez les souris TgCRND8 âgées de deux mois, j'ai mis en évidence un déficit précoce du rythme gamma dans le champ ammonique CA1 de l'hippocampe. Cette perturbation de l'activité oscillatoire hippocampique pourrait résulter de la diminution du nombre d'interneurones PV dans le champ CA1. L'enregistrement de l'activité oscillatoire par électroencéphalographie chez les patients est une technique qui s'avère moins invasive que les dosages des différents métabolites de l'APP dans le LCR ou le sang. Ainsi, la combinaison de tels enregistrements lors de la réalisation de tâches de mémoire de déplacement ou de remplacement d'objet chez les malades d'Alzheimer pourrait constituer une bonne méthode de diagnostic précoce de la MA.

La MA demeure une pathologie complexe et il reste de nombreuses pistes à explorer, mais j'ai l'espoir que ma modeste contribution permettra de faire avancer la recherche.

Annexe



Precocious Alterations of Brain Oscillatory Activity in Alzheimer's Disease: A Window of Opportunity for Early Diagnosis and Treatment

Valentine Hamm^{1,2*}, Céline Héraud^{1,2}, Jean-Christophe Cassel^{1,2}, Chantal Mathis^{1,2} and Romain Goutagny^{1,2*}

¹ Centre National de la Recherche Scientifique UMR 7364, Laboratoire de Neurosciences Cognitives et Adaptatives, Strasbourg, France, ² Université de Strasbourg, Neupôle de Strasbourg, Strasbourg, France

OPEN ACCESS

Edited by:

Lydia Jimenez-Diaz,
University of Castilla La Mancha,
Spain

Reviewed by:

Andre Fsaah,
Karolinska Institutet, Sweden
Valentina Kitchigina,
Institute of Theoretical
and Experimental Biophysics Russian
Academy of Sciences, Russia

*Correspondence:

Valentine Hamm
valentinehamm@hotmail.com;
Romain Goutagny
goutagny@unistra.fr

Received: 30 September 2015

Accepted: 04 December 2015

Published: 21 December 2015

Citation:

Hamm V, Héraud C, Cassel J-C,
Mathis C and Goutagny R (2015)
Precocious Alterations of Brain
Oscillatory Activity in Alzheimer's
Disease: A Window of Opportunity
for Early Diagnosis and Treatment.
Front. Cell. Neurosci. 9:491.
doi: 10.3389/fncel.2015.00491

Alzheimer's disease (AD) is the most common form of neurodegenerative dementia accounting for 50–80% of all age-related dementia. This pathology is characterized by the progressive and irreversible alteration of cognitive functions, such as memory, leading inexorably to the loss of autonomy for patients with AD. The pathology is linked with aging and occurs most commonly around 65 years old. Its prevalence (5% over 65 years of age and 20% after 80 years) constitutes an economic and social burden for AD patients and their family. At the present, there is still no cure for AD, actual treatments being moderately effective only in early stages of the pathology. A lot of efforts have been deployed with the aim of defining new AD biomarkers. Successful early detection of mild cognitive impairment (MCI) linked to AD requires the identification of biomarkers capable of distinguishing individuals with early stages of AD from other pathologies impacting cognition such as depression. In this article, we will review recent evidence suggesting that electroencephalographic (EEG) recordings, coupled with behavioral assessments, could be a useful approach and easily implementable for a precocious detection of AD.

Keywords: Alzheimer's disease, mild cognitive impairment, recognition memory, spatial navigation memory, oscillatory activity, electroencephalography

INTRODUCTION

Alzheimer's disease (AD) is a progressive neurodegenerative disorder that starts with mild short-term memory deficits before progressively culminating in total loss of cognitive and executive functions. Currently, the precise etiology of the pathology is not known and there is no cure. Genetic studies (Price et al., 1998; Van Cauwenberghé et al., 2015) have identified mutations in the genes of the transmembrane amyloid peptide precursor protein (APP) and those of presenilins 1 and 2 (PS1, PS2) responsible for rare dominantly inherited early onset familial AD (FAD). Proteolytic processing of APP first by the β -site APP cleaving enzyme, followed by the PS-containing γ -secretase complex, generates amyloid- β (A β) peptides that deposit in amyloid plaques. Many studies showed an increased production of more amyloidogenic A β peptides associated with FAD-linked mutations, providing strong support for the amyloid hypothesis (Hardy and Selkoe, 2002). According to this conceptual framework, it would be the early accumulation of soluble A β in specific brain areas that elicits abnormal patterns of neuronal activity leading to cognitive decline (Palop and Mucke, 2010). Therefore, a lot of efforts have been deployed

in order to lower A β levels as a possible therapy for AD. Various types of treatments have been tested including the use of γ -secretase inhibitors and immunization against A β . Unfortunately, these drugs were less successful than expected, inducing no improvement, or even a worsening of cognitive functions, often accompanied by drastic side-effects that preclude their use as suitable therapeutics for AD (Mikulca et al., 2014). Diverse hypothesis were put forward to explain the disappointing results obtained by current anti-A β treatments. First, other APP fragments, like the β -carboxy terminal fragment (β -CTF; Lahiri et al., 2002; Pimplikar et al., 2010; Lauritzen et al., 2012; Tamayev et al., 2012; Goutagny et al., 2013), the amyloid intracellular domain (AICD), or the recently described CTF- η (Willem et al., 2015), might play key roles in AD pathogenesis and associated cognitive symptoms. A second hypothesis highlights the fact that treatments were given too late in the time-course of AD, when neuronal damages are already too extensive and irreversible. However, these two points are closely linked. We need to develop new early biomarkers, independent of the amyloid hypothesis, that do not entirely rely on A β dosage. In this article, we will review recent evidences indicating that the characterization of oscillatory activity in patients using electroencephalographic (EEG) recordings, a cost-efficient and easily implementable strategy, might represent a new opportunity for the early detection of AD. In addition, we propose that characterization of cross-frequency coupling (CFC), a specific motif of oscillatory interactions, might represent an extremely sensitive early biomarker.

BRAIN OSCILLATORY ACTIVITY

Cognitive processes (i.e., information processing and storage by brain networks) require a highly coordinated operation of multiple neuronal groups. One likely mechanism is through the coordinated rhythmic activity of neuronal populations, which give rise to oscillations (Womelsdorf et al., 2007). These oscillations can be recorded using various techniques, such as electrocorticography, local field potential, magnetoencephalography, or EEG. Rhythmic fluctuations of electric potentials measured by these techniques are generated by the spatial summation of highly synchronized post-synaptic potentials occurring in large clusters of neurons. They have an excellent temporal resolution (in the millisecond timescale) and now, new analytic methods allow locating generators of these oscillations with a decent spatial resolution even using EEG (around one voxel with the LORETA method in human EEG; Gianotti et al., 2007).

The spectral content of EEG is classically divided in five frequency bands: δ (from 1 to 4 Hz), θ (4 to 7 Hz), α (8 to 12 Hz), β (15 to 30 Hz), and γ (>30 Hz). On a functional level, these diverse oscillations are associated with different brain states. Oscillatory activities are related to global states (i.e., δ waves are mainly present during sleep) or specific behaviors (i.e., β rhythm is usually associated to motor tasks and is thought to reflect the activity of motor cortices; Pfurtscheller et al., 1998). Some frequency domains are more closely related to cognitive

processes. First, θ oscillations are thought to play a key role in working memory processes (Sauseng et al., 2010). θ phase affects memory processing through the modulation of neuronal plasticity within hippocampal and cortical areas and plays a modulatory role in the induction of long-term-potential (LTP), a long lasting enhancement of synaptic efficacy which may constitute one of the cellular substrates for learning and memory. In addition, θ rhythm is also strongly linked to hippocampal pyramidal cells that code for spatiotemporal aspects of the animal's environment (Huxter et al., 2003). Second, α oscillations are more related to attentional processes by filtering out irrelevant informations and preventing interference from conflicting stimuli (Klimesch, 2012). Finally, γ oscillations are modulated by a variety of cognitive processes such as object recognition and working memory (Tiitinen et al., 1993; Yordanova et al., 1997a,b; Herrmann and Mecklinger, 2000; Fries et al., 2001; Debener et al., 2003; Herrmann et al., 2004a,b) and are thought to temporally link distributed cell assemblies from different sources that are processing related informations.

Slow and fast oscillatory activities are not independent. Indeed, slow and fast rhythms interact with each other, the phase of slow oscillations (mainly θ rhythm) being able to modulate the amplitude of fast oscillations (β and γ rhythms). This phenomenon, known as CFC, is positively associated with cognitive processes in humans (Canolty et al., 2006; Händel and Haarmeier, 2009; Axmacher et al., 2010), monkeys (Canolty et al., 2010), rats (Tort et al., 2008, 2009) and mice (Wulff et al., 2009). More specifically, it is hypothesized that at fast frequencies, CFC would allow distributed brain regions to be synchronized (using the slow one as a "carrier"), which consequently facilitates communication.

Given the key role played by oscillatory activities on cognitive processes such as memory, numerous studies have closely looked at brain oscillatory alterations in AD patients, as well as in animal models of the pathology. In the next parts of this article, we will review recent findings on oscillatory activity alterations in the time course of AD.

OSCILLATORY ACTIVITY IN MILD COGNITIVE IMPAIRMENT (MCI) AND AD PATIENTS

More than 980 articles in the last 40 years have looked at EEG activity in mild cognitive impairment (MCI) and/or AD patients. Indeed, with the development of new analytic methods that can account for different confounding results (for example, volume conduction), EEG activity seems sensitive enough for an early detection of preclinical AD and predictive of future conversion from MCI to AD.

The majority of studies focusing on EEG characterization in AD patients have been done using resting state paradigms. Resting state EEG corresponds to recordings performed in the motionless subject with eyes closed. This task is a fully standardized procedure and can therefore be done in highly comparable experimental conditions. Compared to age-matched healthy control subjects, both MCI and AD patients exhibit an

increase in relative power of slow oscillations (δ and θ rhythms) associated with a decrease in relative power of fast oscillations (α , β , and γ rhythms; van der Hiele et al., 2007; Czigler et al., 2008; Moretti et al., 2010). The relative amplitude of θ oscillations has been proposed as a marker for AD as it allows the correct classification of 85% of MCI subjects, distinguishing the ones who progress to clinically manifested AD from those who remain stable (Jelic et al., 2000). Furthermore, increased θ power is already present in subjects with subjective complaints 7 years before decline to the MCI state (Prichep et al., 2006).

However, differences in resting state EEG might not be specific to AD. Indeed, multiple types of dementia could also be characterized by similar global network alterations. As an example, an increase in relative θ power is also found in dementia with Lewy bodies (Kai et al., 2005) and a decrease in relative γ power is also found in normal aging, after a brain injury or a stroke (Herrmann and Demiralp, 2005).

Therefore, and to achieve higher specificity, it could be suitable to combine behavioral paradigms in real time with electrophysiological recordings. During behavioral tasks, memory-related activation reveals specific EEG functional differences between MCI patients and control ones that facilitates the early diagnostic of probable AD. As an example, haptic tasks are sensitive to early perceptive-cognitive and functional deficits in MCI patients. Indeed, during tactile tasks, θ -power over right occipital regions is a suitable marker to distinguish healthy subjects from MCI patients (Grunwald et al., 2002). In addition, in a face-name encoding mnemonic task, the recording of EEG alterations is associated with the Mini-Mental State Examination and may serve as a clinically valuable marker for disease severity (Garn et al., 2014).

However, multiple forms of memory are affected in AD (Didic et al., 2011) and episodic memory impairment is not specific to AD but is also found in other types of dementia and psychiatric disorders. It was proposed that navigation deficits could help to distinguish patients at higher risk of developing AD from individuals with normal cognitive aging and those with other neurodegenerative diseases (Lithfous et al., 2013). Indeed, spatial disorientation is already present at MCI and early AD stages. Specific spatial tasks in both virtual or real world paradigms may possibly predict the conversion from normal aging to MCI and from MCI to dementia (Kalová et al., 2005; Laczó et al., 2011; Weniger et al., 2011; Moodley et al., 2015). Spatial navigation depends on θ (Cornwell et al., 2008; Jacobs et al., 2010; Snider et al., 2013) and γ (Park et al., 2014) oscillations. Therefore, behavioral assessments of spatial memory processes combined with EEG techniques might represent a promising strategy for an early detection of preclinical AD with a high specificity.

OSCILLATORY ACTIVITY IN ANIMAL MODELS OF AD

In spite of the considerable restriction that few spontaneous animal models recapitulate the entire spectrum of the sporadic form of AD (Strittmatter et al., 1993; Giannakopoulos et al., 1997; Inestrosa et al., 2005; Bons et al., 2006; Toledano et al.,

2014; Stefanova et al., 2014, 2015), parallel research on animals has provided an essential contribution in understanding the mechanisms underlying abnormal oscillatory patterns in AD.

Hippocampal slices preparations from rodents and transgenic mice models of AD constitutes a useful tool for investigating mammalian synaptic alterations during amyloid pathology (Mathis et al., 2011; Hazra et al., 2013). However, spontaneous oscillations are not present in hippocampal slices. Indeed, hippocampal oscillatory activity is the product of multiple intra- and extra-hippocampal oscillators (the hippocampus and the medial septum for θ oscillations; Borisjuk et al., 1999; Denham and Borisjuk, 2000; Wang, 2002; Goutagny et al., 2009) and an intra-hippocampal excitation/inhibition loop, together with inputs from the entorhinal cortex for γ rhythms (Bragin et al., 1995). The study of hippocampal oscillations in slices requires the application of a cholinergic or glutamatergic (kainate receptor) agonist to increase cellular excitability. With such a type of approach, it was shown that application of $A\beta_{1-42}$ reduced the power of kainate-induced γ oscillations in mice (Kurudenkandy et al., 2014). However, the utility of these models must be considered in light of how well they mimic the actual phenomenon. A bath application of carbachol to hippocampal slices can generate either θ or γ rhythms depending on experimental parameters such as: slice orientation, thickness, drug concentration, and temperature (Konopacki et al., 1987; Fisahn et al., 1998; Fellous and Sejnowski, 2000). However, there is no evidence that in freely moving animals θ and γ rhythms require cholinergic neurotransmission. Another popular model of hippocampal γ rhythms uses kainate receptor activation (Traub et al., 2005). Once again, although robust γ can be observed in hippocampal preparations, it does not appear as though *in vivo* γ rhythms are mediated by kainate receptors. Only one report has generated a model of simultaneous θ and γ rhythms in the presence of kainic acid (Gloveli et al., 2005) which required a unique hippocampal slice containing transverse and longitudinal circuitries. The recent development of a new *in vitro* preparation, which respects the complex three-dimensional organization of intrinsic hippocampal circuits, has circumvented most of the issues aforementioned. Using this preparation, it is possible to characterize spontaneously occurring θ (Goutagny et al., 2009) and γ (Jackson et al., 2011) oscillations. In a transgenic mouse model of AD, the TgCRND8 mice, hippocampal θ - γ uncoupling was shown to precede soluble $A\beta$ and plaque accumulation (Goutagny et al., 2013).

Oscillatory activities can also be measured in anesthetized animals (Xu et al., 2015). In this paradigm, θ oscillations can be recorded under urethane anesthesia either spontaneously or after sensory stimulation (tail or paw pinches) or electric stimulation of the brainstem *nucleus pontis oralis* (Bland and Whishaw, 1976). With this approach, it was shown that APP/PS1 transgenic mice showed an age-dependent decrease in hippocampal θ activity correlating with plaque load (Scott et al., 2012). However, under urethane anesthesia, θ oscillations are exclusively of type II (atropine-sensitive) and no type I θ (atropine-resistant) is present (Kramis et al., 1975). Therefore, in order to fully capture possible alterations in hippocampal oscillatory activity in animal models of AD, recordings in freely moving animals are required.

Many cognitive paradigms used in MCI and early AD diagnoses are based on verbal episodic memory tasks that present a translational problem for animal studies. Indeed, episodic memory, which is characterized by conscious recollection of context-rich events, is rather difficult to probe in animals. Several episodic-memory-like paradigms are currently being developed in rodents and apes but their extrapolation and dependence on a similar set of temporal lobe structures than human episodic memory still need to be confirmed. Fortunately, nature knows best, the hippocampus and the parahippocampal formation, responsible for episodic memory in humans, seem to have anatomical and functional homologs across mammal species. As an example, these brain regions are implicated in the encoding and retrieval of information related to environment during spatial navigation in rodents (Molter et al., 2012). In a recent study, rhesus monkeys learned how to freely drive a wheelchair to navigate through a complex maze, providing a strong support for an electrophysiological investigation of spatial navigation in the real world (Etienne et al., 2014). In rodents as in humans, spatial representations are related to modulation of θ oscillations as well as θ - γ coupling (Huxter et al., 2003; Bott et al., 2015). Interestingly, in a transgenic mouse model of AD, the Tg5xFAD mice, a decrease of θ and γ frequencies precedes disturbances in learning performances in a navigation task (Schneider et al., 2014).

CONCLUSION

To conclude, with the support of the previously described results obtained both on animal models and patients, we propose that CFC alterations might constitute a promising early biomarker of

AD. Indeed, modifications in hippocampal θ - γ coupling during spatial navigation might occur in the very first stages of AD and serve as a possible predictor of the pathology (Goutagny and Krantic, 2013). Future research aimed at identifying biomarkers based on combined EEG and behavioral testing approaches should integrate the fact that spatial navigation memory tasks used to diagnose AD in patients can be transposed to animals. In this way, animal studies leave the door open on diagnostic and therapeutic pathways that could be transposable in patients. Moreover, independently of progress made on earlier disease targets, it may be assumed that patients diagnosed at the most precocious stage of the pathology still have enough brain plasticity resources to sustain effective responses to therapeutic interventions, including environmental enrichment (Verret et al., 2013; Yeung et al., 2015), to stop the progression of AD or even reverse it.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

VH and RG wrote the review. CM provided critical inputs. CH and JC helped to correct the manuscript.

ACKNOWLEDGMENTS

This work was supported by the University of Strasbourg, the Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS) and by grants from the Fondation Fyssen, the European Research Executive Agency, the NARSAD young investigator award and Neurex.

REFERENCES

- Axmacher, N., Henseler, M. M., Jensen, O., Weinreich, I., Elger, C. E., and Fell, J. (2010). Cross-frequency coupling supports multi-item working memory in the human hippocampus. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 107, 3228–3233. doi: 10.1073/pnas.0911531107
- Bland, B. H., and Whishaw, I. Q. (1976). Generators and topography of hippocampal theta (RSA) in the anesthetized and freely moving rat. *Brain Res.* 118, 259–280. doi: 10.1016/0006-8993(76)90711-3
- Bons, N., Rieger, F., Prudhomme, D., Fisher, A., and Krause, K.-H. (2006). *Microcebus murinus*: a useful primate model for human cerebral aging and Alzheimer's disease? *Genes Brain Behav.* 5, 120–130. doi: 10.1111/j.1601-183X.2005.00149.x
- Borisov, R., Denham, M., Denham, S., and Hoppensteadt, F. (1999). Computational models of predictive and memory-related functions of the hippocampus. *Rev. Neurosci.* 10, 213–232. doi: 10.1515/REVNEURO.1999.10.3-4.213
- Bott, J.-B., Müller, M.-A., Jackson, J., Aubert, J., Cassel, J.-C., Mathis, C., et al. (2015). Spatial reference memory is associated with modulation of theta-gamma coupling in the dentate gyrus. *Cereb. Cortex* doi: 10.1093/cercor/bhv177 [Epub ahead of print].
- Bragin, A., Jandó, G., Nádasdy, Z., Hetke, J., Wise, K., and Buzsáki, G. (1995). Gamma (40–100 Hz) oscillation in the hippocampus of the behaving rat. *J. Neurosci.* 15, 47–60.
- Canolty, R. T., Edwards, E., Dalal, S. S., Soltani, M., Nagarajan, S. S., Kirsch, H. E., et al. (2006). High gamma power is phase-locked to theta oscillations in human neocortex. *Science* 313, 1626–1628. doi: 10.1126/science.1128115
- Canolty, R. T., Ganguly, K., Kennerley, S. W., Cadieu, C. F., Koepsell, K., Wallis, J. D., et al. (2010). Oscillatory phase coupling coordinates anatomically dispersed functional cell assemblies. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 107, 17356–17361. doi: 10.1073/pnas.1008306107
- Cornwell, B. R., Johnson, L. L., Holroyd, T., Carver, F. W., and Grillon, C. (2008). Human hippocampal and parahippocampal theta (θ) during goal-directed spatial navigation predicts performance on a virtual Morris water maze. *J. Neurosci.* 28, 5983–5990. doi: 10.1523/JNEUROSCI.5001-07.2008
- Czigler, B., Csikós, D., Hidasi, Z., Anna Gaál, Z., Csibri, E., Kiss, E., et al. (2008). Quantitative EEG in early Alzheimer's disease patients – power spectrum and complexity features. *Int. J. Psychophysiol.* 68, 75–80. doi: 10.1016/j.ijpsycho.2007.11.002
- Debener, S., Herrmann, C. S., Kranczioch, C., Gembris, D., and Engel, A. K. (2003). Top-down attentional processing enhances auditory evoked gamma band activity. *Neuroreport* 14, 683–686. doi: 10.1097/01.wnr.0000064987.96259.5c
- Denham, M. J., and Borisov, R. M. (2000). A model of theta rhythm production in the septal-hippocampal system and its modulation by ascending brain stem pathways. *Hippocampus* 10, 698–716. doi: 10.1002/1098-1063(2000)10:6<698::AID-HIPO1008>3.0.CO;2-Z
- Didic, M., Barbeau, E. J., Felician, O., Tramosi, E., Guedj, E., Poncet, M., et al. (2011). Which memory system is impaired first in Alzheimer's disease? *J. Alzheimers Dis.* 27, 11–22. doi: 10.3233/JAD-2011-110557
- Etienne, S., Guthrie, M., Goillandeau, M., Nguyen, T. H., Orignac, H., Gross, C., et al. (2014). Easy rider: monkeys learn to drive a wheelchair to navigate through a complex maze. *PLoS ONE* 9:e96275. doi: 10.1371/journal.pone.0096275
- Fellous, J. M., and Sejnowski, T. J. (2000). Cholinergic induction of oscillations in the hippocampal slice in the slow (0.5–2 Hz), theta (5–12 Hz), and

- gamma (35–70 Hz) bands. *Hippocampus* 10, 187–197. doi: 10.1002/(SICI)1098-1063(2000)10:2<187::AID-HIPO8>3.0.CO;2-M
- Fisahn, A., Pike, F. G., Buhl, E. H., and Paulsen, O. (1998). Cholinergic induction of network oscillations at 40 Hz in the hippocampus in vitro. *Nature* 394, 186–189. doi: 10.1038/28179
- Fries, P., Reynolds, J. H., Rorie, A. E., and Desimone, R. (2001). Modulation of oscillatory neuronal synchronization by selective visual attention. *Science* 291, 1560–1563. doi: 10.1126/science.291.5508.1560
- Garn, H., Waser, M., Deistler, M., Schmidt, R., Dal-Bianco, P., Ransmayr, G., et al. (2014). Quantitative EEG in Alzheimer's disease: cognitive state, resting state and association with disease severity. *Int. J. Psychophysiol.* 93, 390–397. doi: 10.1016/j.ijpsycho.2014.06.003
- Giannakopoulos, P., Silhol, S., Jallageas, V., Mallet, J., Bons, N., Bouras, C., et al. (1997). Quantitative analysis of tau protein-immunoreactive accumulations and beta amyloid protein deposits in the cerebral cortex of the mouse lemur, *Microcebus murinus*. *Acta Neuropathol. (Berl.)* 94, 131–139. doi: 10.1007/s004010050684
- Gianotti, L. R. R., König, G., Lehmann, D., Faber, P. L., Pascual-Marqui, R. D., Kochi, K., et al. (2007). Correlation between disease severity and brain electric LORETA tomography in Alzheimer's disease. *Clin. Neurophysiol.* 118, 186–196. doi: 10.1016/j.clinph.2006.09.007
- Gloveli, T., Dugladze, T., Saha, S., Monyer, H., Heinemann, U., Traub, R. D., et al. (2005). Differential involvement of oriens/pyramidal interneurons in hippocampal network oscillations in vitro. *J. Physiol.* 562, 131–147. doi: 10.1113/jphysiol.2004.073007
- Goutagny, R., Gu, N., Cavanagh, C., Jackson, J., Chabot, J.-G., Quirion, R., et al. (2013). Alterations in hippocampal network oscillations and theta-gamma coupling arise before A β overproduction in a mouse model of Alzheimer's disease. *Eur. J. Neurosci.* 37, 1896–1902. doi: 10.1111/ejn.12233
- Goutagny, R., Jackson, J., and Williams, S. (2009). Self-generated theta oscillations in the hippocampus. *Nat. Neurosci.* 12, 1491–1493. doi: 10.1038/nn.2440
- Goutagny, R., and Krantick, S. (2013). Hippocampal oscillatory activity in Alzheimer's disease: toward the identification of early biomarkers? *Ageing Dis.* 4, 134–140.
- Grunwald, M., Busse, F., Hensel, A., Riedel-Heller, S., Kruggel, F., Arendt, T., et al. (2002). Theta-power differences in patients with mild cognitive impairment under rest condition and during haptic tasks. *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.* 16, 40–48. doi: 10.1097/00002093-200201000-00006
- Händel, B., and Haarmeier, T. (2009). Cross-frequency coupling of brain oscillations indicates the success in visual motion discrimination. *Neuroimage* 45, 1040–1046. doi: 10.1016/j.neuroimage.2008.12.013
- Hardy, J., and Selkoe, D. J. (2002). The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics. *Science* 297, 353–356. doi: 10.1126/science.1072994
- Hazra, A., Gu, F., Aulakh, A., Berridge, C., Eriksen, J. L., and Ziburkus, J. (2013). Inhibitory neuron and hippocampal circuit dysfunction in an aged mouse model of Alzheimer's disease. *PLoS ONE* 8:e64318. doi: 10.1371/journal.pone.0064318
- Herrmann, C. S., and Demiralp, T. (2005). Human EEG gamma oscillations in neuropsychiatric disorders. *Clin. Neurophysiol.* 116, 2719–2733. doi: 10.1016/j.clinph.2005.07.007
- Herrmann, C. S., Lenz, D., Junge, S., Busch, N. A., and Maess, B. (2004a). Memory-matches evoke human gamma-responses. *BMC Neurosci.* 5:13. doi: 10.1186/1471-2202-5-13
- Herrmann, C. S., Munk, M. H. J., and Engel, A. K. (2004b). Cognitive functions of gamma-band activity: memory match and utilization. *Trends Cogn. Sci.* 8, 347–355. doi: 10.1016/j.tics.2004.06.006
- Herrmann, C. S., and Mecklinger, A. (2000). Magnetoencephalographic responses to illusory figures: early evoked gamma is affected by processing of stimulus features. *Int. J. Psychophysiol.* 38, 265–281. doi: 10.1016/S0167-8760(00)00170-7
- Huxter, J., Burgess, N., and O'Keefe, J. (2003). Independent rate and temporal coding in hippocampal pyramidal cells. *Nature* 425, 828–832. doi: 10.1038/nature02058
- Inestrosa, N. C., Reyes, A. E., Chacón, M. A., Cerpa, W., Villalón, A., Montiel, J., et al. (2005). Human-like rodent amyloid-beta-peptide determines Alzheimer pathology in aged wild-type *Octodon degu*. *Neurobiol. Aging* 26, 1023–1028. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2004.09.016
- Jackson, J., Goutagny, R., and Williams, S. (2011). Fast and slow γ rhythms are intrinsically and independently generated in the subiculum. *J. Neurosci.* 31, 12104–12117. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1370-11.2011
- Jacobs, J., Korolev, I. O., Caplan, J. B., Ekstrom, A. D., Litt, B., Baltuch, G., et al. (2010). Right-lateralized brain oscillations in human spatial navigation. *J. Cogn. Neurosci.* 22, 824–836. doi: 10.1162/jocn.2009.21240
- Jelic, V., Johansson, S. E., Almkvist, O., Shigeta, M., Julin, P., Nordberg, A., et al. (2000). Quantitative electroencephalography in mild cognitive impairment: longitudinal changes and possible prediction of Alzheimer's disease. *Neurobiol. Aging* 21, 533–540. doi: 10.1016/S0197-4580(00)00153-6
- Kai, T., Asai, Y., Sakuma, K., Koeda, T., and Nakashima, K. (2005). Quantitative electroencephalogram analysis in dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. *J. Neurol. Sci.* 237, 89–95. doi: 10.1016/j.jns.2005.05.017
- Kalová, E., Vlček, K., Jarolímová, E., and Bures, 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. *Behav. Brain Res.* 159, 175–186. doi: 10.1016/j.bbr.2004.10.016
- Klimesch, W. (2012). α -band oscillations, attention, and controlled access to stored information. *Trends Cogn. Sci.* 16, 606–617. doi: 10.1016/j.tics.2012.10.007
- Konopacki, J., Maciver, M. B., Bland, B. H., and Roth, S. H. (1987). Carbachol-induced EEG "theta" activity in hippocampal brain slices. *Brain Res.* 405, 196–198. doi: 10.1016/0006-8993(87)91009-2
- Kramis, R., Vanderwolf, C. H., and Bland, B. H. (1975). Two types of hippocampal rhythmical slow activity in both the rabbit and the rat: relations to behavior and effects of atropine, diethyl ether, urethane, and pentobarbital. *Exp. Neurol.* 49, 58–85. doi: 10.1016/0014-4886(75)90195-8
- Kurudenkandy, F. R., Zilberter, M., Biverstål, H., Presto, J., Honcharenko, D., Strömberg, R., et al. (2014). Amyloid- β -induced action potential desynchronization and degradation of hippocampal gamma oscillations is prevented by interference with peptide conformation change and aggregation. *J. Neurosci.* 34, 11416–11425. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1195-14.2014
- Laczó, J., Andel, R., Vlček, K., Macoška, V., Vyhňálek, M., Tolar, M., et al. (2011). Spatial navigation and APOE in amnesic mild cognitive impairment. *Neurodegener. Dis.* 8, 169–177. doi: 10.1159/000321581
- Lahiri, D. K., Kotwal, G. J., Farlow, M. R., Sima, A., Kupsky, W., Sarkar, F. H., et al. (2002). The role of the carboxyl-terminal fragments of amyloid precursor protein in Alzheimer's disease. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 973, 334–339. doi: 10.1111/j.1749-6632.2002.tb04661.x
- Lauritzen, I., Pardossi-Piquard, R., Bauer, C., Brigham, E., Abraham, J.-D., Ranaldi, S., et al. (2012). The β -secretase-derived C-terminal fragment of β APP, C99, but not A β , is a key contributor to early intraneuronal lesions in triple-transgenic mouse hippocampus. *J. Neurosci.* 32, 16243–16255. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2775-12.2012
- Lithfous, S., Dufour, A., and Després, O. (2013). Spatial navigation in normal aging and the prodromal stage of Alzheimer's disease: insights from imaging and behavioral studies. *Ageing Res. Rev.* 12, 201–213. doi: 10.1016/j.arr.2012.04.007
- Mathis, D. M., Furman, J. L., and Norris, C. M. (2011). Preparation of acute hippocampal slices from rats and transgenic mice for the study of synaptic alterations during aging and amyloid pathology. *J. Vis. Exp.* 23:pii=2330. doi: 10.3791/2330
- Mikulka, J. A., Nguyen, V., Gajdosik, D. A., Teklu, S. G., Giunta, E. A., Lessa, E. A., et al. (2014). Potential novel targets for Alzheimer pharmacotherapy: II. Update on secretase inhibitors and related approaches. *J. Clin. Pharm. Ther.* 39, 25–37. doi: 10.1111/jcpt.12112
- Molter, C., O'Neill, J., Yamaguchi, Y., Hirase, H., and Leinekugel, X. (2012). Rhythmic modulation of θ oscillations supports encoding of spatial and behavioral information in the rat hippocampus. *Neuron* 75, 889–903. doi: 10.1016/j.neuron.2012.06.036
- Moodley, K., Minati, L., Contarino, V., Prioni, S., Wood, R., Cooper, R., et al. (2015). Diagnostic differentiation of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease using a hippocampus-dependent test of spatial memory. *Hippocampus* 25, 939–951. doi: 10.1002/hipo.22417
- Moretti, D. V., Pievani, M., Geroldi, C., Binetti, G., Zanetti, O., Rossini, P. M., et al. (2010). EEG markers discriminate among different subgroup of patients with mild cognitive impairment. *Am. J. Alzheimers Dis. Other Demen.* 25, 58–73. doi: 10.1177/1533317508329814

- Palop, J. J., and Mucke, L. (2010). Amyloid- β induced neuronal dysfunction in Alzheimer's disease: from synapses toward neural networks. *Nat. Neurosci.* 13, 812–818. doi: 10.1038/nn.2583
- Park, J., Lee, H., Kim, T., Park, G. Y., Lee, E. M., Baek, S., et al. (2014). Role of low- and high-frequency oscillations in the human hippocampus for encoding environmental novelty during a spatial navigation task. *Hippocampus* 24, 1341–1352. doi: 10.1002/hipo.22315
- Pfurtscheller, G., Zalaudek, K., and Neuper, C. (1998). Event-related beta synchronization after wrist, finger and thumb movement. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 109, 154–160. doi: 10.1016/S0924-980X(97)00070-2
- Pimplikar, S. W., Nixon, R. A., Robakis, N. K., Shen, J., and Tsai, L.-H. (2010). Amyloid-independent mechanisms in Alzheimer's disease pathogenesis. *J. Neurosci.* 30, 14946–14954. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4305-10.2010
- Price, D. L., Tanti, R. E., Borchelt, D. R., and Sisodia, S. S. (1998). Alzheimer's disease genetic studies and transgenic models. *Annu. Rev. Genet.* 32, 461–493. doi: 10.1146/annurev.genet.32.1.461
- Prichet, L. S., John, E. R., Ferris, S. H., Rausch, L., Fang, Z., Cancro, R., et al. (2006). Prediction of longitudinal cognitive decline in normal elderly with subjective complaints using electrophysiological imaging. *Neurobiol. Aging* 27, 471–481. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2005.07.021
- Sauseng, P., Griesmayr, B., Freunberger, R., and Klimesch, W. (2010). Control mechanisms in working memory: a possible function of EEG theta oscillations. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 34, 1015–1022. doi: 10.1016/j.neubiorev.2009.12.006
- Schneider, F., Baldauf, K., Wetzel, W., and Reymann, K. G. (2014). Behavioral and EEG changes in male 5xFAD mice. *Physiol. Behav.* 135, 25–33. doi: 10.1016/j.physbeh.2014.05.041
- Scott, L., Feng, J., Kiss, T., Needle, E., Atchison, K., Kawabe, T. T., et al. (2012). Age-dependent disruption in hippocampal θ oscillation in amyloid- β overproducing transgenic mice. *Neurobiol. Aging* 33, 1481.e13–e23. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2011.12.010
- Snider, J., Plank, M., Lynch, G., Halgren, E., and Poizner, H. (2013). Human Cortical θ during free exploration encodes space and predicts subsequent memory. *J. Neurosci.* 33, 15056–15068. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0268-13.2013
- Stefanova, N. A., Kozhevnikova, O. S., Vitovtov, A. O., Maksimova, K. Y., Logvinov, S. V., Rudnitskaya, E. A., et al. (2014). Senescence-accelerated OXYS rats: a model of age-related cognitive decline with relevance to abnormalities in Alzheimer disease. *Cell Cycle* 13, 898–909. doi: 10.4161/cc.28255
- Stefanova, N. A., Muraleva, N. A., Korbolina, E. E., Kiseleva, E., Maksimova, K. Y., and Kolosova, N. G. (2015). Amyloid accumulation is a late event in sporadic Alzheimer's disease-like pathology in nontransgenic rats. *Oncotarget* 6, 1396–1413. doi: 10.18632/oncotarget.2751
- Strittmatter, W. J., Saunders, A. M., Schmechel, D., Pericak-Vance, M., Enghild, J., Salvesen, G. S., et al. (1993). Apolipoprotein E: high-avidity binding to beta-amyloid and increased frequency of type 4 allele in late-onset familial Alzheimer disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 90, 1977–1981. doi: 10.1073/pnas.90.17.8098
- Tamayev, R., Matsuda, S., Arancio, O., and D'Adamio, L. (2012). β - but not γ -secretase proteolysis of APP causes synaptic and memory deficits in a mouse model of dementia. *EMBO Mol. Med.* 4, 171–179. doi: 10.1002/emmm.201100195
- Tütinen, H., Sinkkonen, J., Reinikainen, K., Alho, K., Lavikainen, J., and Näätänen, R. (1993). Selective attention enhances the auditory 40-Hz transient response in humans. *Nature* 364, 59–60. doi: 10.1038/364059a0
- Toledano, A., Álvarez, M. L., López-Rodríguez, A. B., Toledano-Díaz, A., and Fernández-Verdecia, C. I. (2014). [Does Alzheimer's disease exist in all primates? Alzheimer pathology in non-human primates and its pathophysiological implications (II)]. *Neurología* 29, 42–55. doi: 10.1016/j.nrl.2011.05.004
- Tort, A. B. L., Komorowski, R. W., Manns, J. R., Kopell, N. J., and Eichenbaum, H. (2009). Theta-gamma coupling increases during the learning of item-context associations. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 106, 20942–20947. doi: 10.1073/pnas.0911331106
- Tort, A. B. L., Kramer, M. A., Thorn, C., Gibson, D. J., Kubota, Y., Graybiel, A. M., et al. (2008). Dynamic cross-frequency couplings of local field potential oscillations in rat striatum and hippocampus during performance of a T-maze task. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 105, 20517–20522. doi: 10.1073/pnas.0810524105
- Traub, R. D., Bibbig, A., LeBeau, F. E. N., Cunningham, M. O., and Whittington, M. A. (2005). Persistent gamma oscillations in superficial layers of rat auditory neocortex: experiment and model. *J. Physiol.* 562, 3–8. doi: 10.1113/jphysiol.2004.074641
- Van Cauwenbergh, C., Van Broeckhoven, C., and Sleegers, K. (2015). The genetic landscape of Alzheimer disease: clinical implications and perspectives. *Genet. Med.* doi: 10.1038/gim.2015.117 [Epub ahead of print].
- van der Hiele, K., Vein, A. A., van der Welle, A., van der Grond, J., Westendorp, R. G. J., Bollen, E. L. E. M., et al. (2007). EEG and MRI correlates of mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neurobiol. Aging* 28, 1322–1329. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2006.06.006
- Verret, L., Krejzman, A., Halley, H., Trouche, S., Zerwas, M., Lazouret, M., et al. (2013). Transient enriched housing before amyloidosis onset sustains cognitive improvement in Tg2576 mice. *Neurobiol. Aging* 34, 211–225. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2012.05.013
- Wang, X.-J. (2002). Pacemaker neurons for the theta rhythm and their synchronization in the septohippocampal reciprocal loop. *J. Neurophysiol.* 87, 889–900.
- Weniger, G., Ruhleder, M., Lange, C., Wolf, S., and Irle, E. (2011). Egocentric and allocentric memory as assessed by virtual reality in individuals with amnesic mild cognitive impairment. *Neuropsychologia* 49, 518–527. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2010.12.031
- Willem, M., Tahirovic, S., Busche, M. A., Ovsepian, S. V., Chafai, M., Kootar, S., et al. (2015). η -Secretase processing of APP inhibits neuronal activity in the hippocampus. *Nature* 526, 443–447. doi: 10.1038/nature14864
- Womelsdorf, T., Schoffelen, J.-M., Oostenveld, R., Singer, W., Desimone, R., Engel, A. K., et al. (2007). Modulation of neuronal interactions through neuronal synchronization. *Science* 316, 1609–1612. doi: 10.1126/science.1139597
- Wulff, P., Ponomarenko, A. A., Bartos, M., Korotkova, T. M., Fuchs, E. C., Böhner, F., et al. (2009). Hippocampal theta rhythm and its coupling with gamma oscillations require fast inhibition onto parvalbumin-positive interneurons. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 106, 3561–3566. doi: 10.1073/pnas.0813176106
- Xu, W., Fitzgerald, S., Nixon, R. A., Levy, E., and Wilson, D. A. (2015). Early hyperactivity in lateral entorhinal cortex is associated with elevated levels of A β PP metabolites in the Tg2576 mouse model of Alzheimer's disease. *Exp. Neurol.* 264, 82–91. doi: 10.1016/j.expneurol.2014.12.008
- Yeung, S. T., Martínez-Coria, H., Ager, R. R., Rodríguez-Ortiz, C. J., Baglietto-Vargas, D., and LaPerla, F. M. (2015). Repeated cognitive stimulation alleviates memory impairments in an Alzheimer's disease mouse model. *Brain Res. Bull.* 117, 10–15. doi: 10.1016/j.brainresbull.2015.07.001
- Yordanova, J., Kolev, V., and Demiralp, T. (1997a). Effects of task variables on the amplitude and phase-locking of auditory gamma band responses in human. *Int. J. Neurosci.* 92, 241–258. doi: 10.3109/00207459708986404
- Yordanova, J., Kolev, V., and Demiralp, T. (1997b). The phase-locking of auditory gamma band responses in humans is sensitive to task processing. *Neuroreport* 8, 3999–4004. doi: 10.1097/00001756-199712220-00029

Conflict of Interest Statement: The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Copyright © 2015 Hamm, Héraud, Cassel, Mathis and Goutagpy. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY). The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) or licensor are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

Bibliographie

◆ A

- Abbott RD, White LR, Ross GW, Masaki KH, Curb JD, Petrovitch H (2004) Walking and dementia in physically capable elderly men. *JAMA* 292:1447–1453.
- Adachi M, Kawakatsu S, Hosoya T, Otani K, Honma T, Shibata A, Sugai Y (2003) Morphology of the inner structure of the hippocampal formation in Alzheimer disease. *AJNR Am J Neuroradiol* 24:1575–1581.
- Adalbert R, Nogradi A, Babetto E, Janeckova L, Walker SA, Kerschensteiner M, Misgeld T, Coleman MP (2009) Severely dystrophic axons at amyloid plaques remain continuous and connected to viable cell bodies. *Brain J Neurol* 132:402–416.
- Adhikari A, Topiwala MA, Gordon JA (2010) Synchronized activity between the ventral hippocampus and the medial prefrontal cortex during anxiety. *Neuron* 65:257–269.
- Aggleton JP (1985) X-ray localization of limbic structures in the cynomolgus monkey (*Macaca fascicularis*). *J Neurosci Methods* 14:101–108.
- Aggleton JP, Brown MW (1999) Episodic memory, amnesia, and the hippocampal-anterior thalamic axis. *Behav Brain Sci* 22:425-444-489.
- Aggleton JP, Brown MW (2006) Interleaving brain systems for episodic and recognition memory. *Trends Cogn Sci* 10:455–463.
- Aggleton JP, Vann SD, Denby C, Dix S, Mayes AR, Roberts N, Yonelinas AP (2005) Sparing of the familiarity component of recognition memory in a patient with hippocampal pathology. *Neuropsychologia* 43:1810–1823.
- Ainge JA, Heron-Maxwell C, Theofilas P, Wright P, de Hoz L, Wood ER (2006) The role of the hippocampus in object recognition in rats: examination of the influence of task parameters and lesion size. *Behav Brain Res* 167:183–195.
- Ainge JA, Langston RF (2012) Ontogeny of neural circuits underlying spatial memory in the rat. *Front Neural Circuits* 6:8.
- Akiyama H et al. (2000a) Inflammation and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 21:383–421.
- Akiyama H, Arai T, Kondo H, Tanno E, Haga C, Ikeda K (2000b) Cell mediators of inflammation in the Alzheimer disease brain. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 14 Suppl 1:S47-53.
- Alafuzoff I, Overmyer M, Helisalmi S, Soininen H (2000) Lower Counts of Astroglia and Activated Microglia in Patients with Alzheimer's Disease with Regular Use of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs. *J Alzheimers Dis JAD* 2:37–46.
- Albasser MM, Davies M, Futter JE, Aggleton JP (2009) Magnitude of the object recognition deficit associated with perirhinal cortex damage in rats: Effects of varying the lesion extent and the duration of the sample period. *Behav Neurosci* 123:115–124.
- Albasser MM, Dumont JR, Amin E, Holmes JD, Horne MR, Pearce JM, Aggleton JP (2013) Association rules for rat spatial learning: the importance of the hippocampus for binding item identity with item location. *Hippocampus* 23:1162–1178.
- Albuquerque MS, Mahar I, Davoli MA, Chabot J-G, Mechawar N, Quirion R, Krantic S (2015) Regional and sub-regional differences in hippocampal GABAergic neuronal vulnerability in the TgCRND8 mouse model of Alzheimer's disease. *Front Aging Neurosci* 7:30.

- Alexander AG, Marfil V, Li C (2014) Use of *Caenorhabditis elegans* as a model to study Alzheimer's disease and other neurodegenerative diseases. *Front Genet* 5:279.
- Alvarez A, Muñoz JP, Maccioni RB (2001) A Cdk5-p35 stable complex is involved in the beta-amyloid-induced deregulation of Cdk5 activity in hippocampal neurons. *Exp Cell Res* 264:266–274.
- Alvarez A, Toro R, Cáceres A, Maccioni RB (1999) Inhibition of tau phosphorylating protein kinase cdk5 prevents beta-amyloid-induced neuronal death. *FEBS Lett* 459:421–426.
- Alvarez-Royo P, Clower RP, Zola-Morgan S, Squire LR (1991) Stereotaxic lesions of the hippocampus in monkeys: determination of surgical coordinates and analysis of lesions using magnetic resonance imaging. *J Neurosci Methods* 38:223–232.
- Amaral DG, Scharfman HE, Lavenex P (2007) The dentate gyrus: fundamental neuroanatomical organization (dentate gyrus for dummies). *Prog Brain Res* 163:3–22.
- Amaral DG, Witter MP (1989) The three-dimensional organization of the hippocampal formation: a review of anatomical data. *Neuroscience* 31:571–591.
- Ameen-Ali KE, Eacott MJ, Easton A (2012) A new behavioural apparatus to reduce animal numbers in multiple types of spontaneous object recognition paradigms in rats. *J Neurosci Methods* 211:66–76.
- Ameen-Ali KE, Easton A, Eacott MJ (2015) Moving beyond standard procedures to assess spontaneous recognition memory. *Neurosci Biobehav Rev* 53:37–51.
- Anand P, Singh B (2013) A review on cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. *Arch Pharm Res* 36:375–399.
- Andorfer C, Kress Y, Espinoza M, de Silva R, Tucker KL, Barde Y-A, Duff K, Davies P (2003) Hyperphosphorylation and aggregation of tau in mice expressing normal human tau isoforms. *J Neurochem* 86:582–590.
- Arai H, Kobayashi K, Ikeda K, Nagao Y, Ogihara R, Kosaka K (1983) A computed tomography study of Alzheimer's disease. *J Neurol* 229:69–77.
- Arends YM, Duyckaerts C, Rozemuller JM, Eikelenboom P, Hauw JJ (2000) Microglia, amyloid and dementia in alzheimer disease. A correlative study. *Neurobiol Aging* 21:39–47.
- Aronica SM, Kraus WL, Katzenellenbogen BS (1994) Estrogen action via the cAMP signaling pathway: stimulation of adenylate cyclase and cAMP-regulated gene transcription. *Proc Natl Acad Sci U S A* 91:8517–8521.
- Arvanitakis Z, Grodstein F, Bienias JL, Schneider JA, Wilson RS, Kelly JF, Evans DA, Bennett DA (2008) Relation of NSAIDs to incident AD, change in cognitive function, and AD pathology. *Neurology* 70:2219–2225.
- Ashe KH, Zahs KR (2010) Probing the biology of Alzheimer's disease in mice. *Neuron* 66:631–645.
- Astur RS, Ortiz ML, Sutherland RJ (1998) A characterization of performance by men and women in a virtual Morris water task: a large and reliable sex difference. *Behav Brain Res* 93:185–190.
- Atkinson RC, Shiffrin RM (1971) The control of short-term memory. *Sci Am* 225:82–90.
- Avramovich Y, Amit T, Youdim MBH (2002) Non-steroidal anti-inflammatory drugs stimulate secretion of non-amyloidogenic precursor protein. *J Biol Chem* 277:31466–31473.

◆ **B**

- Bachevalier J, Nemanic S (2008) Memory for spatial location and object-place associations are differently processed by the hippocampal formation, parahippocampal areas TH/TF and perirhinal cortex. *Hippocampus* 18:64–80.
- Baddeley null (2000) The episodic buffer: a new component of working memory? *Trends Cogn Sci* 4:417–423.
- Baddeley AD (2001) Is working memory still working? *Am Psychol* 56:851–864.
- Badoer E (2010) Microglia: activation in acute and chronic inflammatory states and in response to cardiovascular dysfunction. *Int J Biochem Cell Biol* 42:1580–1585.
- Barage SH, Sonawane KD (2015) Amyloid cascade hypothesis: Pathogenesis and therapeutic strategies in Alzheimer's disease. *Neuropeptides* 52:1–18.
- Barger SW, Harmon AD (1997) Microglial activation by Alzheimer amyloid precursor protein and modulation by apolipoprotein E. *Nature* 388:878–881.
- Barker GRI, Bird F, Alexander V, Warburton EC (2007) Recognition memory for objects, place, and temporal order: a disconnection analysis of the role of the medial prefrontal cortex and perirhinal cortex. *J Neurosci Off J Soc Neurosci* 27:2948–2957.
- Barker GRI, Warburton EC (2011) When is the hippocampus involved in recognition memory? *J Neurosci Off J Soc Neurosci* 31:10721–10731.
- Barnes CA (1979) Memory deficits associated with senescence: a neurophysiological and behavioral study in the rat. *J Comp Physiol Psychol* 93:74–104.
- Barnes DE, Yaffe K, Satariano WA, Tager IB (2003) A longitudinal study of cardiorespiratory fitness and cognitive function in healthy older adults. *J Am Geriatr Soc* 51:459–465.
- Bartolini M, Bertucci C, Cavrini V, Andrisano V (2003) beta-Amyloid aggregation induced by human acetylcholinesterase: inhibition studies. *Biochem Pharmacol* 65:407–416.
- Bartus RT, Dean RL, Beer B, Lippa AS (1982) The cholinergic hypothesis of geriatric memory dysfunction. *Science* 217:408–414.
- Bastianetto S, Ménard C, Quirion R (2015) Neuroprotective action of resveratrol. *Biochim Biophys Acta* 1852:1195–1201.
- Bastin C, Linden M, Charnallet A, Denby C, Montaldi D, Roberts N, Andrew M (2004) Dissociation between recall and recognition memory performance in an amnesic patient with hippocampal damage following carbon monoxide poisoning. *Neurocase* 10:330–344.
- Bateman RJ, Siemers ER, Mawuenyega KG, Wen G, Browning KR, Sigurdson WC, Yarasheski KE, Friedrich SW, Demattos RB, May PC, Paul SM, Holtzman DM (2009) A gamma-secretase inhibitor decreases amyloid-beta production in the central nervous system. *Ann Neurol* 66:48–54.
- Bayer TA, Wirths O (2014) Focusing the amyloid cascade hypothesis on N-truncated Aβ peptides as drug targets against Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol (Berl)* 127:787–801.
- Beason-Held LL, Rosene DL, Killiany RJ, Moss MB (1999) Hippocampal formation lesions produce memory impairment in the rhesus monkey. *Hippocampus* 9:562–574.
- Behl C, Skutella T, Lezoualc'h F, Post A, Widmann M, Newton CJ, Holsboer F (1997) Neuroprotection against oxidative stress by estrogens: structure-activity relationship. *Mol Pharmacol* 51:535–541.

- Beierlein M, Gibson JR, Connors BW (2003) Two dynamically distinct inhibitory networks in layer 4 of the neocortex. *J Neurophysiol* 90:2987–3000.
- Belleville S, Chertkow H, Gauthier S (2007) Working memory and control of attention in persons with Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Neuropsychology* 21:458–469.
- Bellucci A, Luccarini I, Scali C, Prosperi C, Giovannini MG, Pepeu G, Casamenti F (2006) Cholinergic dysfunction, neuronal damage and axonal loss in TgCRND8 mice. *Neurobiol Dis* 23:260–272.
- Bellucci A, Rosi MC, Grossi C, Fiorentini A, Luccarini I, Casamenti F (2007) Abnormal processing of tau in the brain of aged TgCRND8 mice. *Neurobiol Dis* 27:328–338.
- Benarroch EE (2013) Microglia: Multiple roles in surveillance, circuit shaping, and response to injury. *Neurology* 81:1079–1088.
- Bennett DA, Schneider JA, Tang Y, Arnold SE, Wilson RS (2006) The effect of social networks on the relation between Alzheimer's disease pathology and level of cognitive function in old people: a longitudinal cohort study. *Lancet Neurol* 5:406–412.
- Berg L, McKeel DW, Miller JP, Storandt M, Rubin EH, Morris JC, Baty J, Coats M, Norton J, Goate AM, Price JL, Gearing M, Mirra SS, Saunders AM (1998) Clinicopathologic studies in cognitively healthy aging and Alzheimer's disease: relation of histologic markers to dementia severity, age, sex, and apolipoprotein E genotype. *Arch Neurol* 55:326–335.
- Bertozzi B, Barbisoni P, Franzoni S, Frisoni GB, Rozzina R, Trabucchi M (1996) Association of chronic non-steroidal anti-inflammatory drugs use and cognitive decline in non-demented elderly patients admitted to a geriatric evaluation and rehabilitation unit. *Arch Gerontol Geriatr* 23:71–79.
- Bertram L, Busch R, Spiegl M, Lautenschlager NT, Müller U, Kurz A (1998) Paternal age is a risk factor for Alzheimer disease in the absence of a major gene. *Neurogenetics* 1:277–280.
- Bertram L, McQueen MB, Mullin K, Blacker D, Tanzi RE (2007) Systematic meta-analyses of Alzheimer disease genetic association studies: the AlzGene database. *Nat Genet* 39:17–23.
- Billings LM, Oddo S, Green KN, McGaugh JL, LaFerla FM (2005) Intraneuronal A β causes the onset of early Alzheimer's disease-related cognitive deficits in transgenic mice. *Neuron* 45:675–688.
- Birks JS, Grimley Evans J (2015) Rivastigmine for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev*:CD001191.
- Bland BH (1986) The physiology and pharmacology of hippocampal formation theta rhythms. *Prog Neurobiol* 26:1–54.
- Bland BH, Whishaw IQ (1976) Generators and topography of hippocampal theta (RSA) in the anaesthetized and freely moving rat. *Brain Res* 118:259–280.
- Blennow K, de Leon MJ, Zetterberg H (2006) Alzheimer's disease. *Lancet Lond Engl* 368:387–403.
- Bolmont T, Haiss F, Eicke D, Radde R, Mathis CA, Klunk WE, Kohsaka S, Jucker M, Calhoun ME (2008) Dynamics of the microglial/amyloid interaction indicate a role in plaque maintenance. *J Neurosci Off J Soc Neurosci* 28:4283–4292.
- Bolognini N, Convento S, Rossetti A, Merabet LB (2013) Multisensory processing after a brain damage: clues on post-injury crossmodal plasticity from neuropsychology. *Neurosci Biobehav Rev* 37:269–278.
- Borchelt DR et al. (1996) Familial Alzheimer's disease-linked presenilin 1 variants elevate A β 1-42/1-40 ratio in vitro and in vivo. *Neuron* 17:1005–1013.

- Bott J-B, Muller M-A, Jackson J, Aubert J, Cassel J-C, Mathis C, Goutagny R (2015) Spatial Reference Memory is Associated with Modulation of Theta-Gamma Coupling in the Dentate Gyrus. *Cereb Cortex N Y N* 1991.
- Boulianne GL, Livne-Bar I, Humphreys JM, Liang Y, Lin C, Rogaev E, St George-Hyslop P (1997) Cloning and characterization of the *Drosophila* presenilin homologue. *Neuroreport* 8:1025–1029.
- Bousiges O, Cretin B, Lavaux T, Philippi N, Jung B, Hezard S, Heitz C, Demuynck C, Gabel A, Martin-Hunyadi C, Blanc F (2016) Diagnostic Value of Cerebrospinal Fluid Biomarkers (Phospho-Tau181, total-Tau, A β 42, and A β 40) in Prodromal Stage of Alzheimer's Disease and Dementia with Lewy Bodies. *J Alzheimers Dis JAD* 51:1069–1083.
- Bowles B, Crupi C, Mirsattari SM, Pigott SE, Parrent AG, Pruessner JC, Yonelinas AP, Köhler S (2007) Impaired familiarity with preserved recollection after anterior temporal-lobe resection that spares the hippocampus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 104:16382–16387.
- Braak H, Alafuzoff I, Arzberger T, Kretschmar H, Del Tredici K (2006a) Staging of Alzheimer disease-associated neurofibrillary pathology using paraffin sections and immunocytochemistry. *Acta Neuropathol (Berl)* 112:389–404.
- Braak H, Braak E (1985) On areas of transition between entorhinal allocortex and temporal isocortex in the human brain. Normal morphology and lamina-specific pathology in Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol (Berl)* 68:325–332.
- Braak H, Braak E (1992) The human entorhinal cortex: normal morphology and lamina-specific pathology in various diseases. *Neurosci Res* 15:6–31.
- Braak H, Braak E (1994) Morphological criteria for the recognition of Alzheimer's disease and the distribution pattern of cortical changes related to this disorder. *Neurobiol Aging* 15:355-356-380.
- Braak H, Rüb U, Schultz C, Del Tredici K (2006b) Vulnerability of cortical neurons to Alzheimer's and Parkinson's diseases. *J Alzheimers Dis JAD* 9:35–44.
- Brady DR, Mufson EJ (1997) Parvalbumin-immunoreactive neurons in the hippocampal formation of Alzheimer's diseased brain. *Neuroscience* 80:1113–1125.
- Brandt R, Léger J, Lee G (1995) Interaction of tau with the neural plasma membrane mediated by tau's amino-terminal projection domain. *J Cell Biol* 131:1327–1340.
- Brater DC (2002a) Anti-inflammatory agents and renal function. *Semin Arthritis Rheum* 32:33–42.
- Brater DC (2002b) Renal effects of cyclooxygenase-2-selective inhibitors. *J Pain Symptom Manage* 23:S15-20-23.
- Brautigam H, Steele JW, Westaway D, Fraser PE, St George-Hyslop PH, Gandy S, Hof PR, Dickstein DL (2012) The isotropic fractionator provides evidence for differential loss of hippocampal neurons in two mouse models of Alzheimer's disease. *Mol Neurodegener* 7:58.
- Brown GC (2010) Nitric oxide and neuronal death. *Nitric Oxide Biol Chem Off J Nitric Oxide Soc* 23:153–165.
- Brown GC, Neher JJ (2010) Inflammatory neurodegeneration and mechanisms of microglial killing of neurons. *Mol Neurobiol* 41:242–247.
- Brown MW, Aggleton JP (2001) Recognition memory: what are the roles of the perirhinal cortex and hippocampus? *Nat Rev Neurosci* 2:51–61.
- Brown MW, Warburton EC, Aggleton JP (2010) Recognition memory: material, processes, and substrates. *Hippocampus* 20:1228–1244.

- Bu G (2009) Apolipoprotein E and its receptors in Alzheimer's disease: pathways, pathogenesis and therapy. *Nat Rev Neurosci* 10:333–344.
- Budson AE, Price BH (2005a) Memory dysfunction. *N Engl J Med* 352:692–699.
- Budson AE, Price BH (2005b) Memory dysfunction in clinical practice. *Discov Med* 5:135–141.
- Bulinski JC, McGraw TE, Gruber D, Nguyen HL, Sheetz MP (1997) Overexpression of MAP4 inhibits organelle motility and trafficking in vivo. *J Cell Sci* 110 (Pt 24):3055–3064.
- Burdick D, Soreghan B, Kwon M, Kosmoski J, Knauer M, Henschen A, Yates J, Cotman C, Glabe C (1992) Assembly and aggregation properties of synthetic Alzheimer's A4/beta amyloid peptide analogs. *J Biol Chem* 267:546–554.
- Burgess N, Trinkler I, King J, Kennedy A, Cipolotti L (2006) Impaired allocentric spatial memory underlying topographical disorientation. *Rev Neurosci* 17:239–251.
- Burkhalter A (2008) Many specialists for suppressing cortical excitation. *Front Neurosci* 2:155–167.
- Busch NA, Debener S, Kranczioch C, Engel AK, Herrmann CS (2004) Size matters: effects of stimulus size, duration and eccentricity on the visual gamma-band response. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol* 115:1810–1820.
- Busch NA, Herrmann CS, Müller MM, Lenz D, Gruber T (2006a) A cross-laboratory study of event-related gamma activity in a standard object recognition paradigm. *NeuroImage* 33:1169–1177.
- Busch NA, Schadow J, Fründ I, Herrmann CS (2006b) Time-frequency analysis of target detection reveals an early interface between bottom-up and top-down processes in the gamma-band. *NeuroImage* 29:1106–1116.
- Bussey TJ, Duck J, Muir JL, Aggleton JP (2000) Distinct patterns of behavioural impairments resulting from fornix transection or neurotoxic lesions of the perirhinal and postrhinal cortices in the rat. *Behav Brain Res* 111:187–202.
- Butler JL, Mendonça PRF, Robinson HPC, Paulsen O (2016) Intrinsic Cornu Ammonis Area 1 Theta-Nested Gamma Oscillations Induced by Optogenetic Theta Frequency Stimulation. *J Neurosci Off J Soc Neurosci* 36:4155–4169.
- Butler JL, Paulsen O (2015) Hippocampal network oscillations - recent insights from in vitro experiments. *Curr Opin Neurobiol* 31:40–44.
- Butler SM, Ashford JW, Snowden DA (1996) Age, education, and changes in the Mini-Mental State Exam scores of older women: findings from the Nun Study. *J Am Geriatr Soc* 44:675–681.
- Butterfield DA, Poon HF (2005) The senescence-accelerated prone mouse (SAMP8): a model of age-related cognitive decline with relevance to alterations of the gene expression and protein abnormalities in Alzheimer's disease. *Exp Gerontol* 40:774–783.
- Buzsáki G (2002) Theta oscillations in the hippocampus. *Neuron* 33:325–340.
- Buzsáki G, Leung LW, Vanderwolf CH (1983) Cellular bases of hippocampal EEG in the behaving rat. *Brain Res* 287:139–171.

◆ C

- Cacace R, Slegers K, Van Broeckhoven C (2016) Molecular genetics of early-onset Alzheimer's disease revisited. *Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc* 12:733–748.

- Cagnin A, Brooks DJ, Kennedy AM, Gunn RN, Myers R, Turkheimer FE, Jones T, Banati RB (2001) In-vivo measurement of activated microglia in dementia. *Lancet Lond Engl* 358:461–467.
- Cai Z, Yan L-J, Li K, Quazi SH, Zhao B (2012) Roles of AMP-activated protein kinase in Alzheimer's disease. *Neuromolecular Med* 14:1–14.
- Caillé I, Allinquant B, Dupont E, Bouillot C, Langer A, Müller U, Prochiantz A (2004) Soluble form of amyloid precursor protein regulates proliferation of progenitors in the adult subventricular zone. *Dev Camb Engl* 131:2173–2181.
- Camicioli R, Howieson D, Lehman S, Kaye J (1997) Talking while walking: the effect of a dual task in aging and Alzheimer's disease. *Neurology* 48:955–958.
- Canolty RT, Ganguly K, Kennerley SW, Cadieu CF, Koepsell K, Wallis JD, Carmena JM (2010) Oscillatory phase coupling coordinates anatomically dispersed functional cell assemblies. *Proc Natl Acad Sci U S A* 107:17356–17361.
- Canto CB, Wouterlood FG, Witter MP (2008a) What does the anatomical organization of the entorhinal cortex tell us? *Neural Plast* 2008:381243.
- Canto CB, Wouterlood FG, Witter MP (2008b) What does the anatomical organization of the entorhinal cortex tell us? *Neural Plast* 2008:381243.
- Cao X, Südhof TC (2004) Dissection of amyloid-beta precursor protein-dependent transcriptional transactivation. *J Biol Chem* 279:24601–24611.
- Cardin JA, Carlén M, Meletis K, Knoblich U, Zhang F, Deisseroth K, Tsai L-H, Moore CI (2009) Driving fast-spiking cells induces gamma rhythm and controls sensory responses. *Nature* 459:663–667.
- Carrillo-Mora P, Luna R, Colin-Barenque L (2014) Amyloid beta: multiple mechanisms of toxicity and only some protective effects? *Oxid Med Cell Longev* 2014:795375.
- Carroll JC, Rosario ER, Chang L, Stanczyk FZ, Oddo S, LaFerla FM, Pike CJ (2007) Progesterone and estrogen regulate Alzheimer-like neuropathology in female 3xTg-AD mice. *J Neurosci Off J Soc Neurosci* 27:13357–13365.
- Casale AE, Foust AJ, Bal T, McCormick DA (2015) Cortical Interneuron Subtypes Vary in Their Axonal Action Potential Properties. *J Neurosci Off J Soc Neurosci* 35:15555–15567.
- Cassar M, Kretschmar D (2016) Analysis of Amyloid Precursor Protein Function in *Drosophila melanogaster*. *Front Mol Neurosci* 9:61.
- Castellani RJ, Rolston RK, Smith MA (2010) Alzheimer disease. *Dis--Mon DM* 56:484–546.
- Castellano JM, Kim J, Stewart FR, Jiang H, DeMattos RB, Patterson BW, Fagan AM, Morris JC, Mawuenyega KG, Cruchaga C, Goate AM, Bales KR, Paul SM, Bateman RJ, Holtzman DM (2011) Human apoE isoforms differentially regulate brain amyloid- β peptide clearance. *Sci Transl Med* 3:89ra57.
- Cavanagh C, Colby-Milley J, Bouvier D, Farso M, Chabot J-G, Quirion R, Krantic S (2013) β CTF-correlated burst of hippocampal TNF α occurs at a very early, pre-plaque stage in the TgCRND8 mouse model of Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis JAD* 36:233–238.
- Chabrier P-E (2009) [Therapeutic strategies and Alzheimer's disease: contribution of animal models]. *Ann Pharm Fr* 67:97–103.
- Chalifour RJ, McLaughlin RW, Lavoie L, Morissette C, Tremblay N, Boulé M, Sarazin P, Stéa D, Lacombe D, Tremblay P, Gervais F (2003) Stereoselective interactions of peptide inhibitors with the beta-amyloid peptide. *J Biol Chem* 278:34874–34881.

- Chang K-A, Suh Y-H (2005a) Pathophysiological roles of amyloidogenic carboxy-terminal fragments of the beta-amyloid precursor protein in Alzheimer's disease. *J Pharmacol Sci* 97:461–471.
- Chang K-A, Suh Y-H (2005b) Pathophysiological roles of amyloidogenic carboxy-terminal fragments of the beta-amyloid precursor protein in Alzheimer's disease. *J Pharmacol Sci* 97:461–471.
- Chasseigneaux S, Allinquant B (2012) Functions of A β , sAPP α and sAPP β : similarities and differences. *J Neurochem* 120 Suppl 1:99–108.
- Chasseigneaux S, Dinc L, Rose C, Chabret C, Couplier F, Topilko P, Mauger G, Allinquant B (2011) Secreted amyloid precursor protein β and secreted amyloid precursor protein α induce axon outgrowth in vitro through Egr1 signaling pathway. *PloS One* 6:e16301.
- Check E (2002) Nerve inflammation halts trial for Alzheimer's drug. *Nature* 415:462.
- Chen S, Nilsen J, Brinton RD (2006) Dose and temporal pattern of estrogen exposure determines neuroprotective outcome in hippocampal neurons: therapeutic implications. *Endocrinology* 147:5303–5313.
- Chen Y, Dong C (2009) A β 40 promotes neuronal cell fate in neural progenitor cells. *Cell Death Differ* 16:386–394.
- Chen ZJ, Yu L, Chang CH (1998) Stimulation of membrane-bound guanylate cyclase activity by 17-beta estradiol. *Biochem Biophys Res Commun* 252:639–642.
- Cheng P-J, Pai M-C (2010) Dissociation between recognition of familiar scenes and of faces in patients with very mild Alzheimer disease: an event-related potential study. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol* 121:1519–1525.
- Chevalyere V, Siegelbaum SA (2010) Strong CA2 pyramidal neuron synapses define a powerful disynaptic cortico-hippocampal loop. *Neuron* 66:560–572.
- Chishti MA et al. (2001) Early-onset amyloid deposition and cognitive deficits in transgenic mice expressing a double mutant form of amyloid precursor protein 695. *J Biol Chem* 276:21562–21570.
- Chou PY, Fasman GD (1978) Empirical predictions of protein conformation. *Annu Rev Biochem* 47:251–276.
- Cipolotti L, Bird CM (2006) Amnesia and the hippocampus. *Curr Opin Neurol* 19:593–598.
- Citron M et al. (1997) Mutant presenilins of Alzheimer's disease increase production of 42-residue amyloid beta-protein in both transfected cells and transgenic mice. *Nat Med* 3:67–72.
- Clark RE, Martin SJ (2005) Interrogating rodents regarding their object and spatial memory. *Curr Opin Neurobiol* 15:593–598.
- Clark RE, Zola SM, Squire LR (2000) Impaired recognition memory in rats after damage to the hippocampus. *J Neurosci Off J Soc Neurosci* 20:8853–8860.
- Cobb SR, Buhl EH, Halasy K, Paulsen O, Somogyi P (1995) Synchronization of neuronal activity in hippocampus by individual GABAergic interneurons. *Nature* 378:75–78.
- Cohen NJ, Squire LR (1980) Preserved learning and retention of pattern-analyzing skill in amnesia: dissociation of knowing how and knowing that. *Science* 210:207–210.
- Colgin LL (2013) Mechanisms and functions of theta rhythms. *Annu Rev Neurosci* 36:295–312.
- Colgin LL (2015) Theta-gamma coupling in the entorhinal-hippocampal system. *Curr Opin Neurobiol* 31:45–50.
- Colgin LL, Denninger T, Fyhn M, Hafting T, Bonnevie T, Jensen O, Moser M-B, Moser EI (2009) Frequency of gamma oscillations routes flow of information in the hippocampus. *Nature* 462:353–357.

- Colgin LL, Moser EI (2010) Gamma oscillations in the hippocampus. *Physiol Bethesda Md* 25:319–329.
- Conway MA (2001) Sensory-perceptual episodic memory and its context: autobiographical memory. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 356:1375–1384.
- Cook DG, Sung JC, Golde TE, Felsenstein KM, Wojczyk BS, Tanzi RE, Trojanowski JQ, Lee VM, Doms RW (1996) Expression and analysis of presenilin 1 in a human neuronal system: localization in cell bodies and dendrites. *Proc Natl Acad Sci U S A* 93:9223–9228.
- Corbett F, Jefferies E, Burns A, Lambon Ralph MA (2015) Deregulated semantic cognition contributes to object-use deficits in Alzheimer's disease: A comparison with semantic aphasia and semantic dementia. *J Neuropsychol* 9:219–241.
- Corder EH, Saunders AM, Risch NJ, Strittmatter WJ, Schmechel DE, Gaskell PC, Rimmler JB, Locke PA, Conneally PM, Schmechel KE (1994) Protective effect of apolipoprotein E type 2 allele for late onset Alzheimer disease. *Nat Genet* 7:180–184.
- Corder EH, Saunders AM, Strittmatter WJ, Schmechel DE, Gaskell PC, Small GW, Roses AD, Haines JL, Pericak-Vance MA (1993) Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families. *Science* 261:921–923.
- Corkin S, Growdon JH, Rasmussen SL (1983) Parental age as a risk factor in Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 13:674–676.
- Coulson EJ, Paliga K, Beyreuther K, Masters CL (2000) What the evolution of the amyloid protein precursor supergene family tells us about its function. *Neurochem Int* 36:175–184.
- Craft JM, Watterson DM, Van Eldik LJ (2006) Human amyloid beta-induced neuroinflammation is an early event in neurodegeneration. *Glia* 53:484–490.
- Cramer N, Galdzicki Z (2012) From abnormal hippocampal synaptic plasticity in down syndrome mouse models to cognitive disability in down syndrome. *Neural Plast* 2012:101542.
- Crews L, Masliah E (2010) Molecular mechanisms of neurodegeneration in Alzheimer's disease. *Hum Mol Genet* 19:R12-20.
- Crowther RA (1991) Straight and paired helical filaments in Alzheimer disease have a common structural unit. *Proc Natl Acad Sci U S A* 88:2288–2292.
- Cruts M, Theuns J, Van Broeckhoven C (2012) Locus-specific mutation databases for neurodegenerative brain diseases. *Hum Mutat* 33:1340–1344.
- Csicsvari J, Dupret D (2014) Sharp wave/ripple network oscillations and learning-associated hippocampal maps. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 369:20120528.
- Cui Z, Gerfen CR, Young WS (2013) Hypothalamic and other connections with dorsal CA2 area of the mouse hippocampus. *J Comp Neurol* 521:1844–1866.
- Cummings BJ, Satou T, Head E, Milgram NW, Cole GM, Savage MJ, Podlisny MB, Selkoe DJ, Siman R, Greenberg BD, Cotman CW (1996) Diffuse plaques contain C-terminal A beta 42 and not A beta 40: evidence from cats and dogs. *Neurobiol Aging* 17:653–659.
- Cummings JL (2007) Treatment of Alzheimer's disease: the role of symptomatic agents in an era of disease-modifying therapies. *Rev Neurol Dis* 4:57–62.
- Cummings JL, Cole G (2002) Alzheimer disease. *JAMA* 287:2335–2338.
- Cushman LA, Stein K, Duffy CJ (2008) Detecting navigational deficits in cognitive aging and Alzheimer disease using virtual reality. *Neurology* 71:888–895.

Czigler B, Csikós D, Hidasi Z, Anna Gaál Z, Csibri E, Kiss E, Salacz P, Molnár M (2008) Quantitative EEG in early Alzheimer's disease patients - power spectrum and complexity features. *Int J Psychophysiol Off J Int Organ Psychophysiol* 68:75–80.

◆ **D**

Danysz W (2002) The glutamatergic system. *IDrugs Investig Drugs J* 5:1104–1106.

Das U, Scott DA, Ganguly A, Koo EH, Tang Y, Roy S (2013) Activity-induced convergence of APP and BACE-1 in acidic microdomains via an endocytosis-dependent pathway. *Neuron* 79:447–460.

Davies CA, Mann DM, Sumpter PQ, Yates PO (1987) A quantitative morphometric analysis of the neuronal and synaptic content of the frontal and temporal cortex in patients with Alzheimer's disease. *J Neurol Sci* 78:151–164.

Davis KE, Eacott MJ, Easton A, Gigg J (2013) Episodic-like memory is sensitive to both Alzheimer's-like pathological accumulation and normal ageing processes in mice. *Behav Brain Res* 254:73–82.

Dawson GR, Seabrook GR, Zheng H, Smith DW, Graham S, O'Dowd G, Bowery BJ, Boyce S, Trumbauer ME, Chen HY, Van der Ploeg LH, Sirinathsinghji DJ (1999) Age-related cognitive deficits, impaired long-term potentiation and reduction in synaptic marker density in mice lacking the beta-amyloid precursor protein. *Neuroscience* 90:1–13.

De Ferrari GV, Canales MA, Shin I, Weiner LM, Silman I, Inestrosa NC (2001) A structural motif of acetylcholinesterase that promotes amyloid beta-peptide fibril formation. *Biochemistry (Mosc)* 40:10447–10457.

De Leonibus E, Oliverio A, Mele A (2005) A study on the role of the dorsal striatum and the nucleus accumbens in allocentric and egocentric spatial memory consolidation. *Learn Mem Cold Spring Harb N* 12:491–503.

De Strooper B (2003) Aph-1, Pen-2, and Nicastrin with Presenilin generate an active gamma-Secretase complex. *Neuron* 38:9–12.

De Strooper B (2014) Lessons from a failed γ -secretase Alzheimer trial. *Cell* 159:721–726.

De Strooper B, Chávez Gutiérrez L (2015) Learning by failing: ideas and concepts to tackle γ -secretases in Alzheimer's disease and beyond. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 55:419–437.

Debener S, Herrmann CS, Kranczioch C, Gembris D, Engel AK (2003) Top-down attentional processing enhances auditory evoked gamma band activity. *Neuroreport* 14:683–686.

DeKosky ST, Scheff SW (1990) Synapse loss in frontal cortex biopsies in Alzheimer's disease: correlation with cognitive severity. *Ann Neurol* 27:457–464.

Del Vecchio RA, Gold LH, Novick SJ, Wong G, Hyde LA (2004) Increased seizure threshold and severity in young transgenic CRND8 mice. *Neurosci Lett* 367:164–167.

Delacourte A, Buée L (1997) Normal and pathological Tau proteins as factors for microtubule assembly. *Int Rev Cytol* 171:167–224.

Demuro A, Mina E, Kaye R, Milton SC, Parker I, Glabe CG (2005) Calcium dysregulation and membrane disruption as a ubiquitous neurotoxic mechanism of soluble amyloid oligomers. *J Biol Chem* 280:17294–17300.

Demuro A, Parker I, Stutzmann GE (2010) Calcium signaling and amyloid toxicity in Alzheimer disease. *J Biol Chem* 285:12463–12468.

- Dere E, Huston JP, De Souza Silva MA (2005a) Episodic-like memory in mice: simultaneous assessment of object, place and temporal order memory. *Brain Res Brain Res Protoc* 16:10–19.
- Dere E, Huston JP, De Souza Silva MA (2005b) Integrated memory for objects, places, and temporal order: evidence for episodic-like memory in mice. *Neurobiol Learn Mem* 84:214–221.
- Dere E, Kart-Teke E, Huston JP, De Souza Silva MA (2006) The case for episodic memory in animals. *Neurosci Biobehav Rev* 30:1206–1224.
- Deshmukh SS, Knierim JJ (2011) Representation of non-spatial and spatial information in the lateral entorhinal cortex. *Front Behav Neurosci* 5:69.
- Desikan RS, McEvoy LK, Thompson WK, Holland D, Brewer JB, Aisen PS, Sperling RA, Dale AM, Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (2012) Amyloid- β -associated clinical decline occurs only in the presence of elevated P-tau. *Arch Neurol* 69:709–713.
- deToledo-Morrell L, Stoub TR, Bulgakova M, Wilson RS, Bennett DA, Leurgans S, Wu J, Turner DA (2004) MRI-derived entorhinal volume is a good predictor of conversion from MCI to AD. *Neurobiol Aging* 25:1197–1203.
- Di Fede G et al. (2009) A recessive mutation in the APP gene with dominant-negative effect on amyloidogenesis. *Science* 323:1473–1477.
- Di Paola M, Macaluso E, Carlesimo GA, Tomaiuolo F, Worsley KJ, Fadda L, Caltagirone C (2007) Episodic memory impairment in patients with Alzheimer's disease is correlated with entorhinal cortex atrophy. A voxel-based morphometry study. *J Neurol* 254:774–781.
- Dickson DW (2004) Building a More Perfect Beast. *Am J Pathol* 164:1143–1146.
- Didic M, Barbeau EJ, Felician O, Tramon E, Guedj E, Poncet M, Ceccaldi M (2011) Which memory system is impaired first in Alzheimer's disease? *J Alzheimers Dis JAD* 27:11–22.
- Dix SL, Aggleton JP (1999) Extending the spontaneous preference test of recognition: evidence of object-location and object-context recognition. *Behav Brain Res* 99:191–200.
- Dodart JC, Mathis C, Ungerer A (2000) The beta-amyloid precursor protein and its derivatives: from biology to learning and memory processes. *Rev Neurosci* 11:75–93.
- Dodart JC, Meziane H, Mathis C, Bales KR, Paul SM, Ungerer A (1999) Behavioral disturbances in transgenic mice overexpressing the V717F beta-amyloid precursor protein. *Behav Neurosci* 113:982–990.
- Donaldson W (1996) The role of decision processes in remembering and knowing. *Mem Cognit* 24:523–533.
- Doody RS, Aisen PS, Iwatsubo T (2013a) Semagacestat for treatment of Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 369:1661.
- Doody RS, Farlow M, Aisen PS, Alzheimer's Disease Cooperative Study Data Analysis and Publication Committee (2014) Phase 3 trials of solanezumab and bapineuzumab for Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 370:1460.
- Doody RS, Raman R, Farlow M, Iwatsubo T, Vellas B, Joffe S, Kieburtz K, He F, Sun X, Thomas RG, Aisen PS, Alzheimer's Disease Cooperative Study Steering Committee, Siemers E, Sethuraman G, Mohs R, Semagacestat Study Group (2013b) A phase 3 trial of semagacestat for treatment of Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 369:341–350.
- Dovey HF et al. (2001) Functional gamma-secretase inhibitors reduce beta-amyloid peptide levels in brain. *J Neurochem* 76:173–181.
- Drewes G, Ebner A, Mandelkow EM (1998) MAPs, MARKs and microtubule dynamics. *Trends Biochem Sci* 23:307–311.

- Druga R (2009) Neocortical inhibitory system. *Folia Biol (Praha)* 55:201–217.
- Dudal S, Krzywkowski P, Paquette J, Morissette C, Lacombe D, Tremblay P, Gervais F (2004) Inflammation occurs early during the A β deposition process in TgCRND8 mice. *Neurobiol Aging* 25:861–871.
- Dulin F, Léveillé F, Ortega JB, Mornon J-P, Buisson A, Callebaut I, Colloc'h N (2008) P3 peptide, a truncated form of A β devoid of synaptotoxic effect, does not assemble into soluble oligomers. *FEBS Lett* 582:1865–1870.
- ◆ *E*
- Eacott MJ, Gaffan D, Murray EA (1994) Preserved recognition memory for small sets, and impaired stimulus identification for large sets, following rhinal cortex ablations in monkeys. *Eur J Neurosci* 6:1466–1478.
- Eacott MJ, Heywood CA (1995) Perception and memory: action and interaction. *Crit Rev Neurobiol* 9:311–320.
- Eacott MJ, Norman G (2004) Integrated memory for object, place, and context in rats: a possible model of episodic-like memory? *J Neurosci Off J Soc Neurosci* 24:1948–1953.
- Ebneth A, Drewes G, Mandelkow EM, Mandelkow E (1999) Phosphorylation of MAP2c and MAP4 by MARK kinases leads to the destabilization of microtubules in cells. *Cell Motil Cytoskeleton* 44:209–224.
- Edbauer D, Willem M, Lammich S, Steiner H, Haass C (2002) Insulin-degrading enzyme rapidly removes the beta-amyloid precursor protein intracellular domain (AICD). *J Biol Chem* 277:13389–13393.
- Eichenbaum H, Lipton PA (2008) Towards a functional organization of the medial temporal lobe memory system: role of the parahippocampal and medial entorhinal cortical areas. *Hippocampus* 18:1314–1324.
- Eichenbaum H, Stewart C, Morris RG (1990) Hippocampal representation in place learning. *J Neurosci Off J Soc Neurosci* 10:3531–3542.
- Eichenbaum H, Yonelinas AP, Ranganath C (2007) The medial temporal lobe and recognition memory. *Annu Rev Neurosci* 30:123–152.
- Eikelenboom P, van Gool WA (2004) Neuroinflammatory perspectives on the two faces of Alzheimer's disease. *J Neural Transm Vienna Austria* 111:281–294.
- Einevoll GT, Kayser C, Logothetis NK, Panzeri S (2013) Modelling and analysis of local field potentials for studying the function of cortical circuits. *Nat Rev Neurosci* 14:770–785.
- Engel T, Hernández F, Avila J, Lucas JJ (2006a) Full reversal of Alzheimer's disease-like phenotype in a mouse model with conditional overexpression of glycogen synthase kinase-3. *J Neurosci Off J Soc Neurosci* 26:5083–5090.
- Engel T, Lucas JJ, Gómez-Ramos P, Moran MA, Avila J, Hernández F (2006b) Coexpression of FTDP-17 tau and GSK-3 β in transgenic mice induce tau polymerization and neurodegeneration. *Neurobiol Aging* 27:1258–1268.
- Ennaceur A, Aggleton JP (1994) Spontaneous recognition of object configurations in rats: effects of fornix lesions. *Exp Brain Res* 100:85–92.
- Ennaceur A, Aggleton JP (1997) The effects of neurotoxic lesions of the perirhinal cortex combined to fornix transection on object recognition memory in the rat. *Behav Brain Res* 88:181–193.
- Ennaceur A, Delacour J (1988) A new one-trial test for neurobiological studies of memory in rats. 1: Behavioral data. *Behav Brain Res* 31:47–59.

- Ennaceur A, Michalikova S, van Rensburg R, Chazot PL (2010) Distinguishing anxiety and hyperactivity in an open space behavioral test. *Behav Brain Res* 207:84–98.
- Ennaceur A, Neave N, Aggleton JP (1997) Spontaneous object recognition and object location memory in rats: the effects of lesions in the cingulate cortices, the medial prefrontal cortex, the cingulum bundle and the fornix. *Exp Brain Res* 113:509–519.
- Epelbaum J, Dournaud P, Fodor M, Viollet C (1994) The neurobiology of somatostatin. *Crit Rev Neurobiol* 8:25–44.
- Eriksen JL, Sagi SA, Smith TE, Weggen S, Das P, McLendon DC, Ozols VV, Jessing KW, Zavitz KH, Koo EH, Golde TE (2003) NSAIDs and enantiomers of flurbiprofen target gamma-secretase and lower Abeta 42 in vivo. *J Clin Invest* 112:440–449.
- Esiri MM (2007a) Ageing and the brain. *J Pathol* 211:181–187.
- Esiri MM (2007b) The interplay between inflammation and neurodegeneration in CNS disease. *J Neuroimmunol* 184:4–16.
- Evans KC, Berger EP, Cho CG, Weisgraber KH, Lansbury PT (1995) Apolipoprotein E is a kinetic but not a thermodynamic inhibitor of amyloid formation: implications for the pathogenesis and treatment of Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 92:763–767.
- ◆ *F*
- Fagan AM, Holtzman DM, Munson G, Mathur T, Schneider D, Chang LK, Getz GS, Reardon CA, Lukens J, Shah JA, LaDu MJ (1999) Unique lipoproteins secreted by primary astrocytes from wild type, apoE (-/-), and human apoE transgenic mice. *J Biol Chem* 274:30001–30007.
- Farlow MR, Graham SM, Alva G (2008) Memantine for the treatment of Alzheimer's disease: tolerability and safety data from clinical trials. *Drug Saf* 31:577–585.
- Farris W, Mansourian S, Chang Y, Lindsley L, Eckman EA, Frosch MP, Eckman CB, Tanzi RE, Selkoe DJ, Guenette S (2003) Insulin-degrading enzyme regulates the levels of insulin, amyloid beta-protein, and the beta-amyloid precursor protein intracellular domain in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A* 100:4162–4167.
- Fassbender K, Masters C, Beyreuther K (2001) Alzheimer's disease: molecular concepts and therapeutic targets. *Naturwissenschaften* 88:261–267.
- Fell J, Axmacher N (2011) The role of phase synchronization in memory processes. *Nat Rev Neurosci* 12:105–118.
- Ferencik M, Novak M, Rovinsky J, Rybar I (2001) Alzheimer's disease, inflammation and non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Bratisl Lekárske Listy* 102:123–132.
- Fernandez F, Morishita W, Zuniga E, Nguyen J, Blank M, Malenka RC, Garner CC (2007) Pharmacotherapy for cognitive impairment in a mouse model of Down syndrome. *Nat Neurosci* 10:411–413.
- Ferri CP, Prince M, Brayne C, Brodaty H, Fratiglioni L, Ganguli M, Hall K, Hasegawa K, Hendrie H, Huang Y, Jorm A, Mathers C, Menezes PR, Rimmer E, Scuzufca M, Alzheimer's Disease International (2005) Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *Lancet Lond Engl* 366:2112–2117.
- Fiala M, Liu QN, Sayre J, Pop V, Brahmandam V, Graves MC, Vinters HV (2002) Cyclooxygenase-2-positive macrophages infiltrate the Alzheimer's disease brain and damage the blood-brain barrier. *Eur J Clin Invest* 32:360–371.

- Fillit H, Ding WH, Buee L, Kalman J, Altstiel L, Lawlor B, Wolf-Klein G (1991) Elevated circulating tumor necrosis factor levels in Alzheimer's disease. *Neurosci Lett* 129:318–320.
- Fisahn A, Pike FG, Buhl EH, Paulsen O (1998) Cholinergic induction of network oscillations at 40 Hz in the hippocampus in vitro. *Nature* 394:186–189.
- Folstein MF, Whitehouse PJ (1983) Cognitive impairment of Alzheimer disease. *Neurobehav Toxicol Teratol* 5:631–634.
- Forette F, Seux ML, Staessen JA, Thijs L, Birkenhäger WH, Babarskiene MR, Babeanu S, Bossini A, Gil-Extremera B, Girerd X, Laks T, Lilov E, Moisseiev V, Tuomilehto J, Vanhanen H, Webster J, Yodfat Y, Fagard R (1998) Prevention of dementia in randomised double-blind placebo-controlled Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. *Lancet Lond Engl* 352:1347–1351.
- Fortin NJ, Wright SP, Eichenbaum H (2004) Recollection-like memory retrieval in rats is dependent on the hippocampus. *Nature* 431:188–191.
- Forwood SE, Winters BD, Bussey TJ (2005) Hippocampal lesions that abolish spatial maze performance spare object recognition memory at delays of up to 48 hours. *Hippocampus* 15:347–355.
- Francis BM, Kim J, Barakat ME, Fraenkl S, Yücel YH, Peng S, Michalski B, Fahnstock M, McLaurin J, Mount HTJ (2012) Object recognition memory and BDNF expression are reduced in young TgCRND8 mice. *Neurobiol Aging* 33:555–563.
- Francis PT, Palmer AM, Snape M, Wilcock GK (1999) The cholinergic hypothesis of Alzheimer's disease: a review of progress. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 66:137–147.
- Francis PT, Webster MT, Chessell IP, Holmes C, Stratmann GC, Procter AW, Cross AJ, Green AR, Bowen DM (1993) Neurotransmitters and second messengers in aging and Alzheimer's disease. *Ann N Y Acad Sci* 695:19–26.
- Francis R et al. (2002) *aph-1* and *pen-2* are required for Notch pathway signaling, gamma-secretase cleavage of betaAPP, and presenilin protein accumulation. *Dev Cell* 3:85–97.
- Fratiglioni L, Paillard-Borg S, Winblad B (2004) An active and socially integrated lifestyle in late life might protect against dementia. *Lancet Neurol* 3:343–353.
- Freude KK, Penjwini M, Davis JL, LaFerla FM, Blurton-Jones M (2011) Soluble amyloid precursor protein induces rapid neural differentiation of human embryonic stem cells. *J Biol Chem* 286:24264–24274.
- Fuchs EC, Zivkovic AR, Cunningham MO, Middleton S, Lebeau FEN, Bannerman DM, Rozov A, Whittington MA, Traub RD, Rawlins JNP, Monyer H (2007) Recruitment of parvalbumin-positive interneurons determines hippocampal function and associated behavior. *Neuron* 53:591–604.
- Fukui T, Lee E (2008) Progressive agraphia can be a harbinger of degenerative dementia. *Brain Lang* 104:201–210.
- Fukutani Y, Kobayashi K, Nakamura I, Watanabe K, Isaki K, Cairns NJ (1995) Neurons, intracellular and extracellular neurofibrillary tangles in subdivisions of the hippocampal cortex in normal ageing and Alzheimer's disease. *Neurosci Lett* 200:57–60.
- Fuller S, Münch G, Steele M (2009) Activated astrocytes: a therapeutic target in Alzheimer's disease? *Expert Rev Neurother* 9:1585–1594.
- Furukawa K, Sopher BL, Rydel RE, Begley JG, Pham DG, Martin GM, Fox M, Mattson MP (1996) Increased activity-regulating and neuroprotective efficacy of alpha-secretase-derived secreted amyloid precursor protein conferred by a C-terminal heparin-binding domain. *J Neurochem* 67:1882–1896.
- Fyhn M, Molden S, Witter MP, Moser EI, Moser M-B (2004) Spatial representation in the entorhinal cortex. *Science* 305:1258–1264.

◆ G

- Gaffan D (1974) Recognition impaired and association intact in the memory of monkeys after transection of the fornix. *J Comp Physiol Psychol* 86:1100–1109.
- Gakhar-Koppole N, Hundeshagen P, Mandl C, Weyer SW, Allinquant B, Müller U, Ciccolini F (2008) Activity requires soluble amyloid precursor protein alpha to promote neurite outgrowth in neural stem cell-derived neurons via activation of the MAPK pathway. *Eur J Neurosci* 28:871–882.
- Games D, Adams D, Alessandrini R, Barbour R, Berthelette P, Blackwell C, Carr T, Clemens J, Donaldson T, Gillespie F (1995) Alzheimer-type neuropathology in transgenic mice overexpressing V717F beta-amyloid precursor protein. *Nature* 373:523–527.
- Gao Y, Pimplikar SW (2001) The gamma -secretase-cleaved C-terminal fragment of amyloid precursor protein mediates signaling to the nucleus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 98:14979–14984.
- Garcia-Osta A, Alberini CM (2009) Amyloid beta mediates memory formation. *Learn Mem Cold Spring Harb N* 16:267–272.
- Gardiner JM, Gregg VH, Karayianni I (2006) Recognition memory and awareness: occurrence of perceptual effects in remembering or in knowing depends on conscious resources at encoding, but not at retrieval. *Mem Cognit* 34:227–239.
- Gasparini L, Rusconi L, Xu H, del Soldato P, Ongini E (2004) Modulation of beta-amyloid metabolism by non-steroidal anti-inflammatory drugs in neuronal cell cultures. *J Neurochem* 88:337–348.
- Gearing M, Rebeck GW, Hyman BT, Tigges J, Mirra SS (1994) Neuropathology and apolipoprotein E profile of aged chimpanzees: implications for Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 91:9382–9386.
- Gearing M, Tigges J, Mori H, Mirra SS (1997) beta-Amyloid (A beta) deposition in the brains of aged orangutans. *Neurobiol Aging* 18:139–146.
- Geda YE, Silber TC, Roberts RO, Knopman DS, Christianson TJH, Pankratz VS, Boeve BF, Tangalos EG, Petersen RC (2012) Computer activities, physical exercise, aging, and mild cognitive impairment: a population-based study. *Mayo Clin Proc* 87:437–442.
- Geinisman Y, Detoledo-Morrell L, Morrell F, Heller RE (1995) Hippocampal markers of age-related memory dysfunction: behavioral, electrophysiological and morphological perspectives. *Prog Neurobiol* 45:223–252.
- Gemma C, Bickford PC (2007) Interleukin-1beta and caspase-1: players in the regulation of age-related cognitive dysfunction. *Rev Neurosci* 18:137–148.
- George-Hyslop PS, Rossor M (2001) Alzheimer's disease. Unravelling the disease process. *Lancet Lond Engl* 358 Suppl:S1.
- Geula C, Greenberg BD, Mesulam MM (1994) Cholinesterase activity in the plaques, tangles and angiopathy of Alzheimer's disease does not emanate from amyloid. *Brain Res* 644:327–330.
- Giaccone G, Morbin M, Moda F, Botta M, Mazzoleni G, Uggetti A, Catania M, Moro ML, Redaelli V, Spagnoli A, Rossi RS, Salmona M, Di Fede G, Tagliavini F (2010) Neuropathology of the recessive A673V APP mutation: Alzheimer disease with distinctive features. *Acta Neuropathol (Berl)* 120:803–812.
- Giannakopoulos P, Gold G, Duc M, Michel JP, Hof PR, Bouras C (2000) Neural substrates of spatial and temporal disorientation in Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol (Berl)* 100:189–195.
- Gilbert M, Snyder C, Corcoran C, Norton MC, Lyketsos CG, Tschanz JT (2014) The association of traumatic brain injury with rate of progression of cognitive and functional impairment in a population-based

- cohort of Alzheimer's disease: the Cache County Dementia Progression Study. *Int Psychogeriatr IPA* 26:1593–1601.
- Gilman S, Koller M, Black RS, Jenkins L, Griffith SG, Fox NC, Eisner L, Kirby L, Rovira MB, Forette F, Orgogozo J-M, AN1792(QS-21)-201 Study Team (2005) Clinical effects of Abeta immunization (AN1792) in patients with AD in an interrupted trial. *Neurology* 64:1553–1562.
- Glass CK, Saijo K, Winner B, Marchetto MC, Gage FH (2010) Mechanisms underlying inflammation in neurodegeneration. *Cell* 140:918–934.
- Glenner GG, Wong CW (1984) Alzheimer's disease and Down's syndrome: sharing of a unique cerebrovascular amyloid fibril protein. *Biochem Biophys Res Commun* 122:1131–1135.
- Goate AM, Haynes AR, Owen MJ, Farrall M, James LA, Lai LY, Mullan MJ, Roques P, Rossor MN, Williamson R (1989) Predisposing locus for Alzheimer's disease on chromosome 21. *Lancet Lond Engl* 1:352–355.
- Goedert M, Hasegawa M, Jakes R, Lawler S, Cuenda A, Cohen P (1997) Phosphorylation of microtubule-associated protein tau by stress-activated protein kinases. *FEBS Lett* 409:57–62.
- Golan MP, Styczyńska M, Józwiak K, Walecki J, Maruszak A, Pniewski J, Lugiewicz R, Filipek S, Zekanowski C, Barcikowska M (2007) Early-onset Alzheimer's disease with a de novo mutation in the presenilin 1 gene. *Exp Neurol* 208:264–268.
- Golde TE (2003) Alzheimer disease therapy: can the amyloid cascade be halted? *J Clin Invest* 111:11–18.
- Golde TE, Younkin SG (2001) Presenilins as therapeutic targets for the treatment of Alzheimer's disease. *Trends Mol Med* 7:264–269.
- Goldstein FC, Green J, Presley R, Green RC (1992) Dysnomia in Alzheimer's disease: an evaluation of neurobehavioral subtypes. *Brain Lang* 43:308–322.
- Goldstein LSB (2012) Axonal transport and neurodegenerative disease: can we see the elephant? *Prog Neurobiol* 99:186–190.
- Gómez-Isla T, Hollister R, West H, Mui S, Growdon JH, Petersen RC, Parisi JE, Hyman BT (1997) Neuronal loss correlates with but exceeds neurofibrillary tangles in Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 41:17–24.
- Gómez-Isla T, Price JL, McKeel DW, Morris JC, Growdon JH, Hyman BT (1996) Profound loss of layer II entorhinal cortex neurons occurs in very mild Alzheimer's disease. *J Neurosci Off J Soc Neurosci* 16:4491–4500.
- Gonchar Y, Wang Q, Burkhalter A (2007) Multiple distinct subtypes of GABAergic neurons in mouse visual cortex identified by triple immunostaining. *Front Neuroanat* 1:3.
- Good MA, Barnes P, Staal V, McGregor A, Honey RC (2007) Context- but not familiarity-dependent forms of object recognition are impaired following excitotoxic hippocampal lesions in rats. *Behav Neurosci* 121:218–223.
- Görtz N, Lewejohann L, Tomm M, Ambrée O, Keyvani K, Paulus W, Sachser N (2008) Effects of environmental enrichment on exploration, anxiety, and memory in female TgCRND8 Alzheimer mice. *Behav Brain Res* 191:43–48.
- Gouras GK, Willén K, Tampellini D (2012) Critical role of intraneuronal A β in Alzheimer's disease: technical challenges in studying intracellular A β . *Life Sci* 91:1153–1158.
- Goutagny R, Gu N, Cavanagh C, Jackson J, Chabot J-G, Quirion R, Krantic S, Williams S (2013) Alterations in hippocampal network oscillations and theta-gamma coupling arise before A β overproduction in a mouse model of Alzheimer's disease. *Eur J Neurosci* 37:1896–1902.

- Goutagny R, Jackson J, Williams S (2009) Self-generated theta oscillations in the hippocampus. *Nat Neurosci* 12:1491–1493.
- Goutagny R, Krantic S (2013) Hippocampal oscillatory activity in Alzheimer’s disease: toward the identification of early biomarkers? *Aging Dis* 4:134–140.
- Gowing E, Roher AE, Woods AS, Cotter RJ, Chaney M, Little SP, Ball MJ (1994) Chemical characterization of A beta 17-42 peptide, a component of diffuse amyloid deposits of Alzheimer disease. *J Biol Chem* 269:10987–10990.
- Granger MW, Franko B, Taylor MW, Messier C, George-Hyslop PS, Bennett SAL (2016) A TgCRND8 Mouse Model of Alzheimer’s Disease Exhibits Sexual Dimorphisms in Behavioral Indices of Cognitive Reserve. *J Alzheimers Dis JAD* 51:757–773.
- Green RC, Goldstein FC, Mirra SS, Alazraki NP, Baxt JL, Bakay RA (1995) Slowly progressive apraxia in Alzheimer’s disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 59:312–315.
- Griffin WS, Sheng JG, Royston MC, Gentleman SM, McKenzie JE, Graham DI, Roberts GW, Mrak RE (1998) Glial-neuronal interactions in Alzheimer’s disease: the potential role of a “cytokine cycle” in disease progression. *Brain Pathol Zurich Switz* 8:65–72.
- Grimm MOW, Mett J, Stahlmann CP, Hauptenthal VJ, Zimmer VC, Hartmann T (2013) Neprilysin and A β Clearance: Impact of the APP Intracellular Domain in NEP Regulation and Implications in Alzheimer’s Disease. *Front Aging Neurosci* 5:98.
- Grober E, Dickson D, Sliwinski MJ, Buschke H, Katz M, Crystal H, Lipton RB (1999) Memory and mental status correlates of modified Braak staging. *Neurobiol Aging* 20:573–579.
- Grober E, Kawas C (1997) Learning and retention in preclinical and early Alzheimer’s disease. *Psychol Aging* 12:183–188.
- Grosse DA, Gilley DW, Wilson RS (1991) Episodic and semantic memory in early versus late onset Alzheimer’s disease. *Brain Lang* 41:531–537.
- Gruber T, Malinowski P, Müller MM (2004a) Modulation of oscillatory brain activity and evoked potentials in a repetition priming task in the human EEG. *Eur J Neurosci* 19:1073–1082.
- Gruber T, Tsivilis D, Montaldi D, Müller MM (2004b) Induced gamma band responses: an early marker of memory encoding and retrieval. *Neuroreport* 15:1837–1841.
- Gu Y, Misonou H, Sato T, Dohmae N, Takio K, Ihara Y (2001) Distinct intramembrane cleavage of the beta-amyloid precursor protein family resembling gamma-secretase-like cleavage of Notch. *J Biol Chem* 276:35235–35238.
- Guderian S, Brigham D, Mishkin M (2011) Two processes support visual recognition memory in rhesus monkeys. *Proc Natl Acad Sci U S A* 108:19425–19430.
- Guillot-Sestier M-V, Sunyach C, Ferreira ST, Marzolo M-P, Bauer C, Thevenet A, Checler F (2012) α -Secretase-derived fragment of cellular prion, N1, protects against monomeric and oligomeric amyloid β (A β)-associated cell death. *J Biol Chem* 287:5021–5032.

◆ **H**

- Haass C, Hung AY, Selkoe DJ, Teplow DB (1994) Mutations associated with a locus for familial Alzheimer’s disease result in alternative processing of amyloid beta-protein precursor. *J Biol Chem* 269:17741–17748.

- Habib A, Sawmiller D, Tan J (2016) Restoring Soluble Amyloid Precursor Protein α Functions as a Potential Treatment for Alzheimer's Disease. *J Neurosci Res*.
- Hafting T, Fyhn M, Molden S, Moser M-B, Moser EI (2005) Microstructure of a spatial map in the entorhinal cortex. *Nature* 436:801–806.
- Haist F, Shimamura AP, Squire LR (1992) On the relationship between recall and recognition memory. *J Exp Psychol Learn Mem Cogn* 18:691–702.
- Halassa MM, Haydon PG (2010) Integrated brain circuits: astrocytic networks modulate neuronal activity and behavior. *Annu Rev Physiol* 72:335–355.
- Hamm V, Héraud C, Cassel J-C, Mathis C, Goutagny R (2015) Precocious Alterations of Brain Oscillatory Activity in Alzheimer's Disease: A Window of Opportunity for Early Diagnosis and Treatment. *Front Cell Neurosci* 9:491.
- Hammond RS, Tull LE, Stackman RW (2004) On the delay-dependent involvement of the hippocampus in object recognition memory. *Neurobiol Learn Mem* 82:26–34.
- Hampstead BM, Stringer AY, Stilla RF, Amaraneni A, Sathian K (2011) Where did I put that? Patients with amnesic mild cognitive impairment demonstrate widespread reductions in activity during the encoding of ecologically relevant object-location associations. *Neuropsychologia* 49:2349–2361.
- Han P, Dou F, Li F, Zhang X, Zhang Y-W, Zheng H, Lipton SA, Xu H, Liao F-F (2005) Suppression of cyclin-dependent kinase 5 activation by amyloid precursor protein: a novel excitoprotective mechanism involving modulation of tau phosphorylation. *J Neurosci Off J Soc Neurosci* 25:11542–11552.
- Hanna A, Iremonger K, Das P, Dickson D, Golde T, Janus C (2012) Age-related increase in amyloid plaque burden is associated with impairment in conditioned fear memory in CRND8 mouse model of amyloidosis. *Alzheimers Res Ther* 4:21.
- Hannesson DK, Howland JG, Phillips AG (2004) Interaction between perirhinal and medial prefrontal cortex is required for temporal order but not recognition memory for objects in rats. *J Neurosci Off J Soc Neurosci* 24:4596–4604.
- Hara K, Harris RA (2002) The anesthetic mechanism of urethane: the effects on neurotransmitter-gated ion channels. *Anesth Analg* 94:313–318, table of contents.
- Harada A, Oguchi K, Okabe S, Kuno J, Terada S, Ohshima T, Sato-Yoshitake R, Takei Y, Noda T, Hirokawa N (1994) Altered microtubule organization in small-calibre axons of mice lacking tau protein. *Nature* 369:488–491.
- Hardy JA, Goate AM, Owen MJ, Mullan MJ, Rossor MN, Pearson RC (1989) Modelling the occurrence and pathology of Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 10:429-431-448.
- Hardy JA, Higgins GA (1992) Alzheimer's disease: the amyloid cascade hypothesis. *Science* 256:184–185.
- Hargreaves EL, Rao G, Lee I, Knierim JJ (2005) Major dissociation between medial and lateral entorhinal input to dorsal hippocampus. *Science* 308:1792–1794.
- Hartley T, Maguire EA, Spiers HJ, Burgess N (2003) The well-worn route and the path less traveled: distinct neural bases of route following and wayfinding in humans. *Neuron* 37:877–888.
- Hasselmo ME (2006) The role of acetylcholine in learning and memory. *Curr Opin Neurobiol* 16:710–715.
- Hayden KM, Zandi PP, Khachaturian AS, Szekely CA, Fotuhi M, Norton MC, Tschanz JT, Pieper CF, Corcoran C, Lyketsos CG, Breitner JCS, Welsh-Bohmer KA, Cache County Investigators (2007) Does NSAID use modify cognitive trajectories in the elderly? The Cache County study. *Neurology* 69:275–282.

- Head E, Garzon-Rodriguez W, Johnson JK, Lott IT, Cotman CW, Glabe C (2001) Oxidation of Abeta and plaque biogenesis in Alzheimer's disease and Down syndrome. *Neurobiol Dis* 8:792–806.
- Head E, Moffat K, Das P, Sarsoza F, Poon WW, Landsberg G, Cotman CW, Murphy MP (2005) Beta-amyloid deposition and tau phosphorylation in clinically characterized aged cats. *Neurobiol Aging* 26:749–763.
- Heber S, Herms J, Gajic V, Hainfellner J, Aguzzi A, Rülcke T, von Kretschmar H, von Koch C, Sisodia S, Tremml P, Lipp HP, Wolfer DP, Müller U (2000) Mice with combined gene knock-outs reveal essential and partially redundant functions of amyloid precursor protein family members. *J Neurosci Off J Soc Neurosci* 20:7951–7963.
- Henderson VW (1997) Estrogen, cognition, and a woman's risk of Alzheimer's disease. *Am J Med* 103:11S–18S.
- Henderson VW, Mack W, Williams BW (1989) Spatial disorientation in Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 46:391–394.
- Henderson VW, Paganini-Hill A, Emanuel CK, Dunn ME, Buckwalter JG (1994) Estrogen replacement therapy in older women. Comparisons between Alzheimer's disease cases and nondemented control subjects. *Arch Neurol* 51:896–900.
- Heneka MT, Sastre M, Dumitrescu-Ozimek L, Dewachter I, Walter J, Klockgether T, Van Leuven F (2005) Focal glial activation coincides with increased BACE1 activation and precedes amyloid plaque deposition in APP[V717I] transgenic mice. *J Neuroinflammation* 2:22.
- Henneberger C, Rusakov DA (2010) Synaptic plasticity and Ca²⁺ signalling in astrocytes. *Neuron Glia Biol* 6:141–146.
- Hersh LB (2006) The insulysin (insulin degrading enzyme) enigma. *Cell Mol Life Sci CMLS* 63:2432–2434.
- Hersh LB, Rodgers DW (2008) Neprilysin and amyloid beta peptide degradation. *Curr Alzheimer Res* 5:225–231.
- Herz J, Beffert U (2000) Apolipoprotein E receptors: linking brain development and Alzheimer's disease. *Nat Rev Neurosci* 1:51–58.
- Herzog V, Kirfel G, Siemes C, Schmitz A (2004) Biological roles of APP in the epidermis. *Eur J Cell Biol* 83:613–624.
- Heyn P, Abreu BC, Ottenbacher KJ (2004) The effects of exercise training on elderly persons with cognitive impairment and dementia: a meta-analysis. *Arch Phys Med Rehabil* 85:1694–1704.
- Hick M, Herrmann U, Weyer SW, Mallm J-P, Tschäpe J-A, Borgers M, Mercken M, Roth FC, Draguhn A, Slomianka L, Wolfer DP, Korte M, Müller UC (2015) Erratum to: Acute function of secreted amyloid precursor protein fragment APPs_α in synaptic plasticity. *Acta Neuropathol (Berl)* 129:161–162.
- Hilbich C, Kisters-Woike B, Reed J, Masters CL, Beyreuther K (1992) Substitutions of hydrophobic amino acids reduce the amyloidogenicity of Alzheimer's disease beta A4 peptides. *J Mol Biol* 228:460–473.
- Holdstock JS, Gutnikov SA, Gaffan D, Mayes AR (2000) Perceptual and mnemonic matching-to-sample in humans: contributions of the hippocampus, perirhinal and other medial temporal lobe cortices. *Cortex J Devoted Study Nerv Syst Behav* 36:301–322.
- Holdstock JS, Mayes AR, Roberts N, Cezayirli E, Isaac CL, O'Reilly RC, Norman KA (2002) Under what conditions is recognition spared relative to recall after selective hippocampal damage in humans? *Hippocampus* 12:341–351.
- Holmes C, Boche D, Wilkinson D, Yadegarfar G, Hopkins V, Bayer A, Jones RW, Bullock R, Love S, Neal JW, Zotova E, Nicoll JAR (2008) Long-term effects of Abeta42 immunisation in Alzheimer's disease: follow-up of a randomised, placebo-controlled phase I trial. *Lancet Lond Engl* 372:216–223.

- Holtzman DM, Herz J, Bu G (2012) Apolipoprotein E and apolipoprotein E receptors: normal biology and roles in Alzheimer disease. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2:a006312.
- Hong X-P, Peng C-X, Wei W, Tian Q, Liu Y-H, Yao X-Q, Zhang Y, Cao F-Y, Wang Q, Wang J-Z (2010) Essential role of tau phosphorylation in adult hippocampal neurogenesis. *Hippocampus* 20:1339–1349.
- Hooli BV, Mohapatra G, Mattheisen M, Parrado AR, Roehr JT, Shen Y, Gusella JF, Moir R, Saunders AJ, Lange C, Tanzi RE, Bertram L (2012) Role of common and rare APP DNA sequence variants in Alzheimer disease. *Neurology* 78:1250–1257.
- Hoozemans JJM, Brückner MK, Rozemuller AJM, Veerhuis R, Eikelenboom P, Arendt T (2002) Cyclin D1 and cyclin E are co-localized with cyclo-oxygenase 2 (COX-2) in pyramidal neurons in Alzheimer disease temporal cortex. *J Neuropathol Exp Neurol* 61:678–688.
- Hoozemans JJM, Rozemuller JM, van Haastert ES, Veerhuis R, Eikelenboom P (2008) Cyclooxygenase-1 and -2 in the different stages of Alzheimer's disease pathology. *Curr Pharm Des* 14:1419–1427.
- Hoozemans JJM, van Haastert ES, Veerhuis R, Arendt T, Scheper W, Eikelenboom P, Rozemuller AJM (2005) Maximal COX-2 and ppRb expression in neurons occurs during early Braak stages prior to the maximal activation of astrocytes and microglia in Alzheimer's disease. *J Neuroinflammation* 2:27.
- Hoozemans JJM, Veerhuis R, Rozemuller AJM, Eikelenboom P (2003) Non-steroidal anti-inflammatory drugs and cyclooxygenase in Alzheimer's disease. *Curr Drug Targets* 4:461–468.
- Hoozemans JJM, Veerhuis R, Rozemuller JM, Eikelenboom P (2011) Soothing the inflamed brain: effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs on Alzheimer's disease pathology. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 10:57–67.
- Hort J, Laczó J, Vyhnanek M, Bojar M, Bures J, Vlcek K (2007) Spatial navigation deficit in amnesic mild cognitive impairment. *Proc Natl Acad Sci U S A* 104:4042–4047.
- Hsiao K (1998) Transgenic mice expressing Alzheimer amyloid precursor proteins. *Exp Gerontol* 33:883–889.
- Hsiao K, Chapman P, Nilsen S, Eckman C, Harigaya Y, Younkin S, Yang F, Cole G (1996) Correlative memory deficits, A β elevation, and amyloid plaques in transgenic mice. *Science* 274:99–102.
- Huang Y, Mucke L (2012) Alzheimer mechanisms and therapeutic strategies. *Cell* 148:1204–1222.
- Hughes SR, Khorkova O, Goyal S, Knaeblein J, Heroux J, Riedel NG, Sahasrabudhe S (1998) Alpha2-macroglobulin associates with beta-amyloid peptide and prevents fibril formation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 95:3275–3280.
- Huh CYL, Amilhon B, Ferguson KA, Manseau F, Torres-Platas SG, Peach JP, Scodras S, Mechawar N, Skinner FK, Williams S (2016) Excitatory Inputs Determine Phase-Locking Strength and Spike-Timing of CA1 Stratum Oriens/Alveus Parvalbumin and Somatostatin Interneurons during Intrinsically Generated Hippocampal Theta Rhythm. *J Neurosci Off J Soc Neurosci* 36:6605–6622.
- Hurst JL, West RS (2010) Taming anxiety in laboratory mice. *Nat Methods* 7:825–826.
- Huxter J, Burgess N, O'Keefe J (2003) Independent rate and temporal coding in hippocampal pyramidal cells. *Nature* 425:828–832.
- Hwang DY, Chae KR, Kang TS, Hwang JH, Lim CH, Kang HK, Goo JS, Lee MR, Lim HJ, Min SH, Cho JY, Hong JT, Song CW, Paik SG, Cho JS, Kim YK (2002) Alterations in behavior, amyloid beta-42, caspase-3, and Cox-2 in mutant PS2 transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *FASEB J Off Publ Fed Am Soc Exp Biol* 16:805–813.
- Hyde LA, Kazdoba TM, Grilli M, Lozza G, Brusa R, Brussa R, Zhang Q, Wong GT, McCool MF, Zhang L, Parker EM, Higgins GA (2005) Age-progressing cognitive impairments and neuropathology in transgenic CRND8 mice. *Behav Brain Res* 160:344–355.

Hyman BT, Van Hoesen GW, Damasio AR, Barnes CL (1984) Alzheimer's disease: cell-specific pathology isolates the hippocampal formation. *Science* 225:1168–1170.

◆ *I*

Iaria G, Petrides M, Dagher A, Pike B, Bohbot VD (2003) Cognitive strategies dependent on the hippocampus and caudate nucleus in human navigation: variability and change with practice. *J Neurosci Off J Soc Neurosci* 23:5945–5952.

Imbimbo BP (2004) The potential role of non-steroidal anti-inflammatory drugs in treating Alzheimer's disease. *Expert Opin Investig Drugs* 13:1469–1481.

Imbimbo BP (2009) An update on the efficacy of non-steroidal anti-inflammatory drugs in Alzheimer's disease. *Expert Opin Investig Drugs* 18:1147–1168.

Imbimbo BP, Peretto I (2009) Semagacestat, a gamma-secretase inhibitor for the potential treatment of Alzheimer's disease. *Curr Opin Investig Drugs Lond Engl* 2009 10:721–730.

Imbimbo BP, Solfrizzi V, Panza F (2010) Are NSAIDs useful to treat Alzheimer's disease or mild cognitive impairment? *Front Aging Neurosci* 2.

in t' Veld BA, Ruitenber A, Hofman A, Launer LJ, van Duijn CM, Stijnen T, Breteler MM, Stricker BH (2001) Nonsteroidal antiinflammatory drugs and the risk of Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 345:1515–1521.

Ingelsson M, Fukumoto H, Newell KL, Growdon JH, Hedley-Whyte ET, Frosch MP, Albert MS, Hyman BT, Irizarry MC (2004) Early Abeta accumulation and progressive synaptic loss, gliosis, and tangle formation in AD brain. *Neurology* 62:925–931.

Innocent N, Cousins SL, Stephenson FA (2012) NMDA receptor/amyloid precursor protein interactions: a comparison between wild-type and amyloid precursor protein mutations associated with familial Alzheimer's disease. *Neurosci Lett* 515:131–136.

Insausti R, Tuñón T, Sobreviela T, Insausti AM, Gonzalo LM (1995) The human entorhinal cortex: a cytoarchitectonic analysis. *J Comp Neurol* 355:171–198.

Irizarry MC, McNamara M, Fedorchak K, Hsiao K, Hyman BT (1997) APPSw transgenic mice develop age-related A beta deposits and neuropil abnormalities, but no neuronal loss in CA1. *J Neuropathol Exp Neurol* 56:965–973.

Ishida A, Furukawa K, Keller JN, Mattson MP (1997) Secreted form of beta-amyloid precursor protein shifts the frequency dependency for induction of LTD, and enhances LTP in hippocampal slices. *Neuroreport* 8:2133–2137.

Iwata N, Tsubuki S, Takaki Y, Shirotani K, Lu B, Gerard NP, Gerard C, Hama E, Lee HJ, Saido TC (2001) Metabolic regulation of brain Abeta by neprilysin. *Science* 292:1550–1552.

Iwata N, Tsubuki S, Takaki Y, Watanabe K, Sekiguchi M, Hosoki E, Kawashima-Morishima M, Lee HJ, Hama E, Sekine-Aizawa Y, Saido TC (2000) Identification of the major Abeta1-42-degrading catabolic pathway in brain parenchyma: suppression leads to biochemical and pathological deposition. *Nat Med* 6:143–150.

◆ *J*

- Jackson J, Amilhon B, Goutagny R, Bott J-B, Manseau F, Kortleven C, Bressler SL, Williams S (2014) Reversal of theta rhythm flow through intact hippocampal circuits. *Nat Neurosci* 17:1362–1370.
- Jacobsen JS, Wu C-C, Redwine JM, Comery TA, Arias R, Bowlby M, Martone R, Morrison JH, Pangalos MN, Reinhart PH, Bloom FE (2006) Early-onset behavioral and synaptic deficits in a mouse model of Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 103:5161–5166.
- Jaffe AB, Toran-Allerand CD, Greengard P, Gandy SE (1994) Estrogen regulates metabolism of Alzheimer amyloid beta precursor protein. *J Biol Chem* 269:13065–13068.
- Jankowsky JL, Patterson PH (1999a) Cytokine and growth factor involvement in long-term potentiation. *Mol Cell Neurosci* 14:273–286.
- Jankowsky JL, Patterson PH (1999b) Cytokine and growth factor involvement in long-term potentiation. *Mol Cell Neurosci* 14:273–286.
- Jelic V, Johansson SE, Almkvist O, Shigeta M, Julin P, Nordberg A, Winblad B, Wahlund LO (2000) Quantitative electroencephalography in mild cognitive impairment: longitudinal changes and possible prediction of Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 21:533–540.
- Jelic V, Nordberg A (2000) Early diagnosis of Alzheimer disease with positron emission tomography. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 14 Suppl 1:S109-113.
- Jheng S-S, Pai M-C (2009) Cognitive map in patients with mild Alzheimer's disease: a computer-generated arena study. *Behav Brain Res* 200:42–47.
- Jick H, Zornberg GL, Jick SS, Seshadri S, Drachman DA (2000) Statins and the risk of dementia. *Lancet Lond Engl* 356:1627–1631.
- Jolas T, Zhang X-S, Zhang Q, Wong G, Del Vecchio R, Gold L, Priestley T (2002) Long-term potentiation is increased in the CA1 area of the hippocampus of APP(swe/ind) CRND8 mice. *Neurobiol Dis* 11:394–409.
- Jones MW, McHugh TJ (2011) Updating hippocampal representations: CA2 joins the circuit. *Trends Neurosci* 34:526–535.
- Jonker C, Comijs HC, Smit JH (2003) Does aspirin or other NSAIDs reduce the risk of cognitive decline in elderly persons? Results from a population-based study. *Neurobiol Aging* 24:583–588.
- Jonsson T et al. (2012) A mutation in APP protects against Alzheimer's disease and age-related cognitive decline. *Nature* 488:96–99.
- Jordan BD (1997) Emerging concepts in sports neurology. *Ann N Y Acad Sci* 835:395–409.
- Jucker M (2010) The benefits and limitations of animal models for translational research in neurodegenerative diseases. *Nat Med* 16:1210–1214.
- Jucker M, Walker LC (2013) Self-propagation of pathogenic protein aggregates in neurodegenerative diseases. *Nature* 501:45–51.

◆ *K*

- Kalpourzos G, Eustache F, de la Sayette V, Viader F, Chételat G, Desgranges B (2005) Working memory and FDG-PET dissociate early and late onset Alzheimer disease patients. *J Neurol* 252:548–558.

- Kam K, Duffy ÁM, Moretto J, LaFrancois JJ, Scharfman HE (2016) Interictal spikes during sleep are an early defect in the Tg2576 mouse model of β -amyloid neuropathology. *Sci Rep* 6:20119.
- Kamenetz F, Tomita T, Hsieh H, Seabrook G, Borchelt D, Iwatsubo T, Sisodia S, Malinow R (2003) APP processing and synaptic function. *Neuron* 37:925–937.
- Kamondi A, Acsády L, Wang XJ, Buzsáki G (1998) Theta oscillations in somata and dendrites of hippocampal pyramidal cells in vivo: activity-dependent phase-precession of action potentials. *Hippocampus* 8:244–261.
- Kanemitsu H, Tomiyama T, Mori H (2003) Human neprilysin is capable of degrading amyloid beta peptide not only in the monomeric form but also the pathological oligomeric form. *Neurosci Lett* 350:113–116.
- Karnani MM, Jackson J, Ayzenshtat I, Hamzehei Sichani A, Manoocheri K, Kim S, Yuste R (2016a) Opening Holes in the Blanket of Inhibition: Localized Lateral Disinhibition by VIP Interneurons. *J Neurosci Off J Soc Neurosci* 36:3471–3480.
- Karnani MM, Jackson J, Ayzenshtat I, Tucciarone J, Manoocheri K, Snider WG, Yuste R (2016b) Cooperative Subnetworks of Molecularly Similar Interneurons in Mouse Neocortex. *Neuron* 90:86–100.
- Karp A, Kåreholt I, Qiu C, Bellander T, Winblad B, Fratiglioni L (2004) Relation of education and occupation-based socioeconomic status to incident Alzheimer's disease. *Am J Epidemiol* 159:175–183.
- Katzman R (1993) Education and the prevalence of dementia and Alzheimer's disease. *Neurology* 43:13–20.
- Kawaguchi Y (1993) Physiological, morphological, and histochemical characterization of three classes of interneurons in rat neostriatum. *J Neurosci Off J Soc Neurosci* 13:4908–4923.
- Kawas C, Resnick S, Morrison A, Brookmeyer R, Corrada M, Zonderman A, Bacal C, Lingle DD, Metter E (1997) A prospective study of estrogen replacement therapy and the risk of developing Alzheimer's disease: the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Neurology* 48:1517–1521.
- Keil A, Müller MM, Ray WJ, Gruber T, Elbert T (1999) Human gamma band activity and perception of a gestalt. *J Neurosci Off J Soc Neurosci* 19:7152–7161.
- Kelly PH, Bondolfi L, Hunziker D, Schlecht H-P, Carver K, Maguire E, Abramowski D, Wiederhold K-H, Sturchler-Pierrat C, Jucker M, Bergmann R, Staufenbiel M, Sommer B (2003) Progressive age-related impairment of cognitive behavior in APP23 transgenic mice. *Neurobiol Aging* 24:365–378.
- Kerr KM, Agster KL, Furtak SC, Burwell RD (2007) Functional neuroanatomy of the parahippocampal region: the lateral and medial entorhinal areas. *Hippocampus* 17:697–708.
- Kertesz A, Appell J, Fisman M (1986) The dissolution of language in Alzheimer's disease. *Can J Neurol Sci J Can Sci Neurol* 13:415–418.
- Kesner RP, Bolland BL, Dakis M (1993) Memory for spatial locations, motor responses, and objects: triple dissociation among the hippocampus, caudate nucleus, and extrastriate visual cortex. *Exp Brain Res* 93:462–470.
- Kesner RP, Ravindranathan A, Jackson P, Giles R, Chiba AA (2001) A neural circuit analysis of visual recognition memory: role of perirhinal, medial, and lateral entorhinal cortex. *Learn Mem Cold Spring Harb N* 8:87–95.
- Kessels RPC, van Doormaal A, Janzen G (2011) Landmark recognition in Alzheimer's dementia: spared implicit memory for objects relevant for navigation. *PLoS One* 6:e18611.
- Khan UA, Liu L, Provenzano FA, Berman DE, Profaci CP, Sloan R, Mayeux R, Duff KE, Small SA (2014) Molecular drivers and cortical spread of lateral entorhinal cortex dysfunction in preclinical Alzheimer's disease. *Nat Neurosci* 17:304–311.

- Khandelwal PJ, Herman AM, Moussa CE-H (2011) Inflammation in the early stages of neurodegenerative pathology. *J Neuroimmunol* 238:1–11.
- Khlistunova I, Biernat J, Wang Y, Pickhardt M, von Bergen M, Gazova Z, Mandelkow E, Mandelkow E-M (2006) Inducible expression of Tau repeat domain in cell models of tauopathy: aggregation is toxic to cells but can be reversed by inhibitor drugs. *J Biol Chem* 281:1205–1214.
- Kim H-S, Kim E-M, Lee J-P, Park CH, Kim S, Seo J-H, Chang K-A, Yu E, Jeong S-J, Chong YH, Suh Y-H (2003) C-terminal fragments of amyloid precursor protein exert neurotoxicity by inducing glycogen synthase kinase-3 β expression. *FASEB J Off Publ Fed Am Soc Exp Biol* 17:1951–1953.
- Kim J, Basak JM, Holtzman DM (2009) The role of apolipoprotein E in Alzheimer's disease. *Neuron* 63:287–303.
- Kimberly WT, Zheng JB, Guénette SY, Selkoe DJ (2001) The intracellular domain of the beta-amyloid precursor protein is stabilized by Fe65 and translocates to the nucleus in a notch-like manner. *J Biol Chem* 276:40288–40292.
- Kimura R, MacTavish D, Yang J, Westaway D, Jhamandas JH (2012) Beta amyloid-induced depression of hippocampal long-term potentiation is mediated through the amylin receptor. *J Neurosci Off J Soc Neurosci* 32:17401–17406.
- Kinoshita A, Whelan CM, Smith CJ, Berezovska O, Hyman BT (2002) Direct visualization of the gamma secretase-generated carboxyl-terminal domain of the amyloid precursor protein: association with Fe65 and translocation to the nucleus. *J Neurochem* 82:839–847.
- Kitaguchi N, Takahashi Y, Tokushima Y, Shiojiri S, Ito H (1988) Novel precursor of Alzheimer's disease amyloid protein shows protease inhibitory activity. *Nature* 331:530–532.
- Kivipelto M et al. (2013) The Finnish Geriatric Intervention Study to Prevent Cognitive Impairment and Disability (FINGER): study design and progress. *Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc* 9:657–665.
- Klausberger T, Somogyi P (2008) Neuronal diversity and temporal dynamics: the unity of hippocampal circuit operations. *Science* 321:53–57.
- Klyubin I, Betts V, Welzel AT, Blennow K, Zetterberg H, Wallin A, Lemere CA, Cullen WK, Peng Y, Wisniewski T, Selkoe DJ, Anwyl R, Walsh DM, Rowan MJ (2008) Amyloid beta protein dimer-containing human CSF disrupts synaptic plasticity: prevention by systemic passive immunization. *J Neurosci Off J Soc Neurosci* 28:4231–4237.
- Knierim JJ, Neunuebel JP, Deshmukh SS (2014) Functional correlates of the lateral and medial entorhinal cortex: objects, path integration and local-global reference frames. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 369:20130369.
- Kocsis B, Bragin A, Buzsáki G (1999) Interdependence of multiple theta generators in the hippocampus: a partial coherence analysis. *J Neurosci Off J Soc Neurosci* 19:6200–6212.
- Kohara K, Pignatelli M, Rivest AJ, Jung H-Y, Kitamura T, Suh J, Frank D, Kajikawa K, Mise N, Obata Y, Wickersham IR, Tonegawa S (2014) Cell type-specific genetic and optogenetic tools reveal hippocampal CA2 circuits. *Nat Neurosci* 17:269–279.
- Kojro E, Gimpl G, Lammich S, Marz W, Fahrenholz F (2001) Low cholesterol stimulates the nonamyloidogenic pathway by its effect on the alpha -secretase ADAM 10. *Proc Natl Acad Sci U S A* 98:5815–5820.
- Konietzko U (2012) AICD nuclear signaling and its possible contribution to Alzheimer's disease. *Curr Alzheimer Res* 9:200–216.
- Koo EH, Park L, Selkoe DJ (1993) Amyloid beta-protein as a substrate interacts with extracellular matrix to promote neurite outgrowth. *Proc Natl Acad Sci U S A* 90:4748–4752.

- Kordower JH, Chu Y, Stebbins GT, DeKosky ST, Cochran EJ, Bennett D, Mufson EJ (2001) Loss and atrophy of layer II entorhinal cortex neurons in elderly people with mild cognitive impairment. *Ann Neurol* 49:202–213.
- Korotkova T, Fuchs EC, Ponomarenko A, von Engelhardt J, Monyer H (2010) NMDA receptor ablation on parvalbumin-positive interneurons impairs hippocampal synchrony, spatial representations, and working memory. *Neuron* 68:557–569.
- Kosik KS, Joachim CL, Selkoe DJ (1986) Microtubule-associated protein tau (tau) is a major antigenic component of paired helical filaments in Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 83:4044–4048.
- Kosik KS, McConlogue L (1994) Microtubule-associated protein function: lessons from expression in *Spodoptera frugiperda* cells. *Cell Motil Cytoskeleton* 28:195–198.
- Kramis R, Vanderwolf CH, Bland BH (1975) Two types of hippocampal rhythmical slow activity in both the rabbit and the rat: relations to behavior and effects of atropine, diethyl ether, urethane, and pentobarbital. *Exp Neurol* 49:58–85.
- Krantic S, Isorce N, Mechawar N, Davoli MA, Vignault E, Albuquerque M, Chabot J-G, Moysé E, Chauvin J-P, Aubert I, McLaurin J, Quirion R (2012) Hippocampal GABAergic neurons are susceptible to amyloid- β toxicity in vitro and are decreased in number in the Alzheimer's disease TgCRND8 mouse model. *J Alzheimers Dis JAD* 29:293–308.
- Krieg WJS (1946) Connections of the cerebral cortex; the albino rat; structure of the cortical areas. *J Comp Neurol* 84:277–323.
- Kritzer MF, Kohama SG (1999) Ovarian hormones differentially influence immunoreactivity for dopamine beta-hydroxylase, choline acetyltransferase, and serotonin in the dorsolateral prefrontal cortex of adult rhesus monkeys. *J Comp Neurol* 409:438–451.
- Krueger KR, Wilson RS, Kamenetsky JM, Barnes LL, Bienias JL, Bennett DA (2009) Social engagement and cognitive function in old age. *Exp Aging Res* 35:45–60.
- Kukar T, Golde TE (2008) Possible mechanisms of action of NSAIDs and related compounds that modulate gamma-secretase cleavage. *Curr Top Med Chem* 8:47–53.
- Kukar TL et al. (2008) Substrate-targeting gamma-secretase modulators. *Nature* 453:925–929.
- Kukull WA, Higdon R, Bowen JD, McCormick WC, Teri L, Schellenberg GD, van Belle G, Jolley L, Larson EB (2002) Dementia and Alzheimer disease incidence: a prospective cohort study. *Arch Neurol* 59:1737–1746.
- Kumar S, Rezaei-Ghaleh N, Terwel D, Thal DR, Richard M, Hoch M, Mc Donald JM, Wüllner U, Glebov K, Heneka MT, Walsh DM, Zweckstetter M, Walter J (2011) Extracellular phosphorylation of the amyloid β -peptide promotes formation of toxic aggregates during the pathogenesis of Alzheimer's disease. *EMBO J* 30:2255–2265.
- Kummer MP, Hermes M, Delekarte A, Hammerschmidt T, Kumar S, Terwel D, Walter J, Pape H-C, König S, Roeber S, Jessen F, Klockgether T, Korte M, Heneka MT (2011) Nitration of tyrosine 10 critically enhances amyloid β aggregation and plaque formation. *Neuron* 71:833–844.
- Kuusisto J, Koivisto K, Kervinen K, Mykkänen L, Helkala EL, Vanhanen M, Hänninen T, Pyörälä K, Kesäniemi YA, Riekkinen P (1994) Association of apolipoprotein E phenotypes with late onset Alzheimer's disease: population based study. *BMJ* 309:636–638.

◆ L

- LaBarge E, Smith DS, Dick L, Storandt M (1992) Agraphia in dementia of the Alzheimer type. *Arch Neurol* 49:1151–1156.
- Lace G, Savva GM, Forster G, de Silva R, Brayne C, Matthews FE, Barclay JJ, Dakin L, Ince PG, Wharton SB, MRC-CFAS (2009) Hippocampal tau pathology is related to neuroanatomical connections: an ageing population-based study. *Brain J Neurol* 132:1324–1334.
- Lacor PN, Buniel MC, Furlow PW, Clemente AS, Velasco PT, Wood M, Viola KL, Klein WL (2007) Abeta oligomer-induced aberrations in synapse composition, shape, and density provide a molecular basis for loss of connectivity in Alzheimer's disease. *J Neurosci Off J Soc Neurosci* 27:796–807.
- LaDu MJ, Falduto MT, Manelli AM, Reardon CA, Getz GS, Frail DE (1994) Isoform-specific binding of apolipoprotein E to beta-amyloid. *J Biol Chem* 269:23403–23406.
- Lambert J-C, Amouyel P (2007) Genetic heterogeneity of Alzheimer's disease: complexity and advances. *Psychoneuroendocrinology* 32 Suppl 1:S62-70.
- Langston RF, Stevenson CH, Wilson CL, Saunders I, Wood ER (2010) The role of hippocampal subregions in memory for stimulus associations. *Behav Brain Res* 215:275–291.
- Langston RF, Wood ER (2010) Associative recognition and the hippocampus: differential effects of hippocampal lesions on object-place, object-context and object-place-context memory. *Hippocampus* 20:1139–1153.
- Lanz TA, Carter DB, Merchant KM (2003) Dendritic spine loss in the hippocampus of young PDAPP and Tg2576 mice and its prevention by the ApoE2 genotype. *Neurobiol Dis* 13:246–253.
- Launer LJ (2003) Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and Alzheimer disease: what's next? *JAMA* 289:2865–2867.
- Launer LJ, Andersen K, Dewey ME, Letenneur L, Ott A, Amaducci LA, Brayne C, Copeland JR, Dartigues JF, Kragh-Sorensen P, Lobo A, Martinez-Lage JM, Stijnen T, Hofman A (1999) Rates and risk factors for dementia and Alzheimer's disease: results from EURODEM pooled analyses. EURODEM Incidence Research Group and Work Groups. *European Studies of Dementia. Neurology* 52:78–84.
- Laurent B, Thomas-Anterion C, Allegri RF (1998) [Memory and dementia]. *Rev Neurol (Paris)* 154 Suppl 2:S33-49.
- Laurin D, Verreault R, Lindsay J, MacPherson K, Rockwood K (2001) Physical activity and risk of cognitive impairment and dementia in elderly persons. *Arch Neurol* 58:498–504.
- Lauritzen I, Pardossi-Piquard R, Bauer C, Brigham E, Abraham J-D, Ranaldi S, Fraser P, St-George-Hyslop P, Thuc OL, Espin V, Chami L, Dunys J, Checler F (2012) The β -Secretase-Derived C-Terminal Fragment of β APP, C99, But Not A β , Is a Key Contributor to Early Intraneuronal Lesions in Triple-Transgenic Mouse Hippocampus. *J Neurosci* 32:16243–16255.
- Lautenschlager NT et al. (1996) Risk of dementia among relatives of Alzheimer's disease patients in the MIRAGE study: What is in store for the oldest old? *Neurology* 46:641–650.
- Law LLF, Barnett F, Yau MK, Gray MA (2014) Effects of functional tasks exercise on older adults with cognitive impairment at risk of Alzheimer's disease: a randomised controlled trial. *Age Ageing* 43:813–820.
- Leal SL, Yassa MA (2013) Perturbations of neural circuitry in aging, mild cognitive impairment, and Alzheimer's disease. *Ageing Res Rev* 12:823–831.

- Lee KJ, Moussa CEH, Lee Y, Sung Y, Howell BW, Turner RS, Pak DTS, Hoe HS (2010) Beta amyloid-independent role of amyloid precursor protein in generation and maintenance of dendritic spines. *Neuroscience* 169:344–356.
- Lee Y-T, Pai M-C (2012) Recognition of personally familiar scenes in patients with very mild Alzheimer's disease: effects of spatial frequency and luminance. *J Alzheimers Dis JAD* 29:441–448.
- Lehrer S, Rheinstein PH (2015) Is Alzheimer's Disease Autoimmune Inflammation of the Brain That Can be Treated With Nasal Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs? *Am J Alzheimers Dis Other Demen* 30:225–227.
- Leissring MA, Farris W, Chang AY, Walsh DM, Wu X, Sun X, Frosch MP, Selkoe DJ (2003) Enhanced proteolysis of beta-amyloid in APP transgenic mice prevents plaque formation, secondary pathology, and premature death. *Neuron* 40:1087–1093.
- Lesourd M, Le Gall D, Baumard J, Croisile B, Jarry C, Osiurak F (2013) Apraxia and Alzheimer's disease: review and perspectives. *Neuropsychol Rev* 23:234–256.
- Letenneur L, Gilleron V, Commenges D, Helmer C, Orgogozo JM, Dartigues JF (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.
- Levitan D, Greenwald I (1995) Facilitation of lin-12-mediated signalling by sel-12, a *Caenorhabditis elegans* S182 Alzheimer's disease gene. *Nature* 377:351–354.
- Levy-Lahad E, Wijsman EM, Nemens E, Anderson L, Goddard KA, Weber JL, Bird TD, Schellenberg GD (1995) A familial Alzheimer's disease locus on chromosome 1. *Science* 269:970–973.
- Lewis J, Dickson DW, Lin WL, Chisholm L, Corral A, Jones G, Yen SH, Sahara N, Skipper L, Yager D, Eckman C, Hardy J, Hutton M, McGowan E (2001) Enhanced neurofibrillary degeneration in transgenic mice expressing mutant tau and APP. *Science* 293:1487–1491.
- Li H, Wang B, Wang Z, Guo Q, Tabuchi K, Hammer RE, Südhof TC, Zheng H (2010) Soluble amyloid precursor protein (APP) regulates transthyretin and Klotho gene expression without rescuing the essential function of APP. *Proc Natl Acad Sci U S A* 107:17362–17367.
- Libon DJ, Bogdanoff B, Cloud BS, Skalina S, Giovannetti T, Gitlin HL, Bonavita J (1998) Declarative and procedural learning, quantitative measures of the hippocampus, and subcortical white alterations in Alzheimer's disease and ischaemic vascular dementia. *J Clin Exp Neuropsychol* 20:30–41.
- Lichtenstein DR, Syngal S, Wolfe MM (1995) Nonsteroidal antiinflammatory drugs and the gastrointestinal tract. The double-edged sword. *Arthritis Rheum* 38:5–18.
- Lim GP, Yang F, Chu T, Gahtan E, Ubeda O, Beech W, Overmier JB, Hsiao-Ashec K, Frautschy SA, Cole GM (2001) Ibuprofen effects on Alzheimer pathology and open field activity in APPsw transgenic mice. *Neurobiol Aging* 22:983–991.
- Lipinska B, Bäckman L (1997) Encoding-retrieval interactions in mild Alzheimer's disease: the role of access to categorical information. *Brain Cogn* 34:274–286.
- Lipton PA, Eichenbaum H (2008) Complementary roles of hippocampus and medial entorhinal cortex in episodic memory. *Neural Plast* 2008:258467.
- Lithfous S, Dufour A, Blanc F, Després O (2014) Allocentric but not egocentric orientation is impaired during normal aging: an ERP study. *Neuropsychology* 28:761–771.
- Lithfous S, Dufour A, Després O (2013) Spatial navigation in normal aging and the prodromal stage of Alzheimer's disease: insights from imaging and behavioral studies. *Ageing Res Rev* 12:201–213.

- Lithfous S, Tromp D, Dufour A, Pebayle T, Goutagny R, Després O (2015) Decreased theta power at encoding and cognitive mapping deficits in elderly individuals during a spatial memory task. *Neurobiol Aging* 36:2821–2829.
- Litman P, Barg J, Ginzburg I (1994) Microtubules are involved in the localization of tau mRNA in primary neuronal cell cultures. *Neuron* 13:1463–1474.
- Liu L, Chan C (2014) The role of inflammasome in Alzheimer's disease. *Ageing Res Rev* 15:6–15.
- Liu L, Martin R, Chan C (2013) Palmitate-activated astrocytes via serine palmitoyltransferase increase BACE1 in primary neurons by sphingomyelinases. *Neurobiol Aging* 34:540–550.
- Llorens-Martín M, Blazquez-Llorca L, Benavides-Piccione R, Rabano A, Hernandez F, Avila J, DeFelipe J (2014) Selective alterations of neurons and circuits related to early memory loss in Alzheimer's disease. *Front Neuroanat* 8:38.
- Llorens-Martin M, Teixeira CM, Fuster-Matanzo A, Jurado-Arjona J, Borrell V, Soriano E, Avila J, Hernández F (2012) Tau isoform with three microtubule binding domains is a marker of new axons generated from the subgranular zone in the hippocampal dentate gyrus: implications for Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis JAD* 29:921–930.
- Löffler J, Huber G (1992) Beta-amyloid precursor protein isoforms in various rat brain regions and during brain development. *J Neurochem* 59:1316–1324.
- Lopes da Silva FH, Witter MP, Boeijinga PH, Lohman AH (1990) Anatomic organization and physiology of the limbic cortex. *Physiol Rev* 70:453–511.
- Lopez OL, Becker JT, Somsak D, Dew MA, DeKosky ST (1994) Awareness of cognitive deficits and anosognosia in probable Alzheimer's disease. *Eur Neurol* 34:277–282.
- Lorent K, Overbergh L, Moechars D, De Strooper B, Van Leuven F, Van den Berghe H (1995) Expression in mouse embryos and in adult mouse brain of three members of the amyloid precursor protein family, of the alpha-2-macroglobulin receptor/low density lipoprotein receptor-related protein and of its ligands apolipoprotein E, lipoprotein lipase, alpha-2-macroglobulin and the 40,000 molecular weight receptor-associated protein. *Neuroscience* 65:1009–1025.
- Lublin AL, Gandy S (2010) Amyloid-beta oligomers: possible roles as key neurotoxins in Alzheimer's Disease. *Mt Sinai J Med N Y* 77:43–49.
- Lue LF, Kuo YM, Roher AE, Brachova L, Shen Y, Sue L, Beach T, Kurth JH, Rydel RE, Rogers J (1999) Soluble amyloid beta peptide concentration as a predictor of synaptic change in Alzheimer's disease. *Am J Pathol* 155:853–862.
- ◆ **M**
- Maccaferri G, McBain CJ (1996) Long-term potentiation in distinct subtypes of hippocampal nonpyramidal neurons. *J Neurosci Off J Soc Neurosci* 16:5334–5343.
- Maccioni RB, Cambiazo V (1995) Role of microtubule-associated proteins in the control of microtubule assembly. *Physiol Rev* 75:835–864.
- Maccioni RB, Muñoz JP, Barbeito L (2001) The molecular bases of Alzheimer's disease and other neurodegenerative disorders. *Arch Med Res* 32:367–381.
- Maccioni RB, Tapia L, Cambiazo V (1995) Functional organization of tau proteins during neuronal differentiation and development. *Braz J Med Biol Res Rev Bras Pesqui Médicas E Biológicas Soc Bras Biofísica A1* 28:827–841.

- Mackenzie IR (2001) Postmortem studies of the effect of anti-inflammatory drugs on Alzheimer-type pathology and associated inflammation. *Neurobiol Aging* 22:819–822.
- Macoir J, Laforce R, Monetta L, Wilson M (2014) [Language deficits in major forms of dementia and primary progressive aphasia: an update according to new diagnostic criteria]. *Gériatrie Psychol Neuropsychiatr Vieil* 12:199–208.
- Magara F, Müller U, Li ZW, Lipp HP, Weissmann C, Stagljar M, Wolfer DP (1999) Genetic background changes the pattern of forebrain commissure defects in transgenic mice underexpressing the beta-amyloid-precursor protein. *Proc Natl Acad Sci U S A* 96:4656–4661.
- Maguire EA, Burgess N, Donnett JG, Frackowiak RS, Frith CD, O’Keefe J (1998a) Knowing where and getting there: a human navigation network. *Science* 280:921–924.
- Maguire EA, Frith CD, Burgess N, Donnett JG, O’Keefe J (1998b) Knowing where things are parahippocampal involvement in encoding object locations in virtual large-scale space. *J Cogn Neurosci* 10:61–76.
- Maguire EA, Frith CD, Morris RG (1999) The functional neuroanatomy of comprehension and memory: the importance of prior knowledge. *Brain J Neurol* 122 (Pt 10):1839–1850.
- Mahley RW (1988) Apolipoprotein E: cholesterol transport protein with expanding role in cell biology. *Science* 240:622–630.
- Mahley RW (2016a) Apolipoprotein E: from cardiovascular disease to neurodegenerative disorders. *J Mol Med Berl Ger* 94:739–746.
- Mahley RW (2016b) Central Nervous System Lipoproteins: ApoE and Regulation of Cholesterol Metabolism. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 36:1305–1315.
- Mahley RW, Huang Y (2009) Alzheimer disease: multiple causes, multiple effects of apolipoprotein E4, and multiple therapeutic approaches. *Ann Neurol* 65:623–625.
- Mahley RW, Huang Y (2012a) Apolipoprotein e sets the stage: response to injury triggers neuropathology. *Neuron* 76:871–885.
- Mahley RW, Huang Y (2012b) Small-molecule structure correctors target abnormal protein structure and function: structure corrector rescue of apolipoprotein E4-associated neuropathology. *J Med Chem* 55:8997–9008.
- Mahley RW, Rall SC (2000) Apolipoprotein E: far more than a lipid transport protein. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 1:507–537.
- Mahley RW, Weisgraber KH, Huang Y (2009) Apolipoprotein E: structure determines function, from atherosclerosis to Alzheimer’s disease to AIDS. *J Lipid Res* 50 Suppl:S183-188.
- Mahut H, Zola-Morgan S, Moss M (1982) Hippocampal resections impair associative learning and recognition memory in the monkey. *J Neurosci Off J Soc Neurosci* 2:1214–1220.
- Maizels ET, Miller JB, Cutler RE, Jackiw V, Carney EM, Mizuno K, Ohno S, Hunzicker-Dunn M (1992) Estrogen modulates Ca(2+)-independent lipid-stimulated kinase in the rabbit corpus luteum of pseudopregnancy. Identification of luteal estrogen-modulated lipid-stimulated kinase as protein kinase C delta. *J Biol Chem* 267:17061–17068.
- Mandelkow E, Mandelkow EM (1995) Microtubules and microtubule-associated proteins. *Curr Opin Cell Biol* 7:72–81.
- Mandelkow E, Song YH, Schweers O, Marx A, Mandelkow EM (1995a) On the structure of microtubules, tau, and paired helical filaments. *Neurobiol Aging* 16:347–354.

- Mandelkow EM, Biernat J, Drewes G, Gustke N, Trinczek B, Mandelkow E (1995b) Tau domains, phosphorylation, and interactions with microtubules. *Neurobiol Aging* 16:355-362-363.
- Mandelkow EM, Mandelkow E (1998) Tau in Alzheimer's disease. *Trends Cell Biol* 8:425-427.
- Mandler JM (1978) Mnemonic processing. *Science* 199:1198.
- Mandler JM, Robinson CA (1978) Developmental changes in picture recognition. *J Exp Child Psychol* 26:122-136.
- Mandrekar-Colucci S, Landreth GE (2010) Microglia and inflammation in Alzheimer's disease. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 9:156-167.
- Manns JR, Hopkins RO, Reed JM, Kitchener EG, Squire LR (2003) Recognition memory and the human hippocampus. *Neuron* 37:171-180.
- Markram H, Toledo-Rodriguez M, Wang Y, Gupta A, Silberberg G, Wu C (2004) Interneurons of the neocortical inhibitory system. *Nat Rev Neurosci* 5:793-807.
- Maruyama K, Kumagai Y, Saito Y, Yamao-Harigaya W, Usami M, Ishiura S, Kawashima S, Obata K (1994) The toxic effect of Alzheimer amyloid protein precursor overexpressed in the neuroblastoma cell line NB-1 on neurite outgrowth. *Gerontology* 40 Suppl 2:57-64.
- Masliah E, Crews L, Hansen L (2006) Synaptic remodeling during aging and in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis JAD* 9:91-99.
- Masters CL, Simms G, Weinman NA, Multhaup G, McDonald BL, Beyreuther K (1985) Amyloid plaque core protein in Alzheimer disease and Down syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A* 82:4245-4249.
- Matsumoto A (1991) Synaptogenic action of sex steroids in developing and adult neuroendocrine brain. *Psychoneuroendocrinology* 16:25-40.
- Mattson MP (1997) Cellular actions of beta-amyloid precursor protein and its soluble and fibrillogenic derivatives. *Physiol Rev* 77:1081-1132.
- Mattsson N, Blennow K, Zetterberg H (2009) CSF biomarkers: pinpointing Alzheimer pathogenesis. *Ann N Y Acad Sci* 1180:28-35.
- Matus A (1994) Stiff microtubules and neuronal morphology. *Trends Neurosci* 17:19-22.
- Maurer K, Volk S, Gerbaldo H (1997) Auguste D and Alzheimer's disease. *Lancet Lond Engl* 349:1546-1549.
- May FE, Moore MT, Stewart RB, Hale WE (1992) Lack of association of nonsteroidal anti-inflammatory drug use and cognitive decline in the elderly. *Gerontology* 38:275-279.
- May PC et al. (2011) Robust central reduction of amyloid- β in humans with an orally available, non-peptidic β -secretase inhibitor. *J Neurosci Off J Soc Neurosci* 31:16507-16516.
- Mayeux R, Stern Y, Ottman R, Tatemichi TK, Tang MX, Maestre G, Ngai C, Tycko B, Ginsberg H (1993) The apolipoprotein epsilon 4 allele in patients with Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 34:752-754.
- McBain CJ, Fisahn A (2001) Interneurons unbound. *Nat Rev Neurosci* 2:11-23.
- McDonald RJ, White NM (1994) Parallel information processing in the water maze: evidence for independent memory systems involving dorsal striatum and hippocampus. *Behav Neural Biol* 61:260-270.
- McGeer PL, Schulzer M, McGeer EG (1996) Arthritis and anti-inflammatory agents as possible protective factors for Alzheimer's disease: a review of 17 epidemiologic studies. *Neurology* 47:425-432.

- McKee RD, Squire LR (1993) On the development of declarative memory. *J Exp Psychol Learn Mem Cogn* 19:397–404.
- McLay RN, Freeman SM, Harlan RE, Kastin AJ, Zadina JE (1999) Tests used to assess the cognitive abilities of aged rats: their relation to each other and to hippocampal morphology and neurotrophin expression. *Gerontology* 45:143–155.
- Meisler MH, Kearney JA (2005) Sodium channel mutations in epilepsy and other neurological disorders. *J Clin Invest* 115:2010–2017.
- Meunier M, Bachevalier J, Mishkin M, Murray EA (1993) Effects on visual recognition of combined and separate ablations of the entorhinal and perirhinal cortex in rhesus monkeys. *J Neurosci Off J Soc Neurosci* 13:5418–5432.
- Meyer-Luehmann M, Spire-Jones TL, Prada C, Garcia-Alloza M, de Calignon A, Rozkalne A, Koenigsnecht-Talboo J, Holtzman DM, Bacskai BJ, Hyman BT (2008) Rapid appearance and local toxicity of amyloid-beta plaques in a mouse model of Alzheimer's disease. *Nature* 451:720–724.
- Meziane H, Dodart JC, Mathis C, Little S, Clemens J, Paul SM, Ungerer A (1998) Memory-enhancing effects of secreted forms of the beta-amyloid precursor protein in normal and amnesic mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 95:12683–12688.
- Michel G, Mercken M, Murayama M, Noguchi K, Ishiguro K, Imahori K, Takashima A (1998) Characterization of tau phosphorylation in glycogen synthase kinase-3beta and cyclin dependent kinase-5 activator (p23) transfected cells. *Biochim Biophys Acta* 1380:177–182.
- Migliorelli R, Tesón A, Sabe L, Petracca G, Petracchi M, Leiguarda R, Starkstein SE (1995) Anosognosia in Alzheimer's disease: a study of associated factors. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 7:338–344.
- Mikulca JA, Nguyen V, Gajdosik DA, Teklu SG, Giunta EA, Lessa EA, Tran CH, Terak EC, Raffa RB (2014) Potential novel targets for Alzheimer pharmacotherapy: II. Update on secretase inhibitors and related approaches. *J Clin Pharm Ther* 39:25–37.
- Milward EA, Papadopoulos R, Fuller SJ, Moir RD, Small D, Beyreuther K, Masters CL (1992) The amyloid protein precursor of Alzheimer's disease is a mediator of the effects of nerve growth factor on neurite outgrowth. *Neuron* 9:129–137.
- Mishkin M (1978) Memory in monkeys severely impaired by combined but not by separate removal of amygdala and hippocampus. *Nature* 273:297–298.
- Mishkin M, Delacour J (1975) An analysis of short-term visual memory in the monkey. *J Exp Psychol Anim Behav Process* 1:326–334.
- Mitani Y, Yarimizu J, Saita K, Uchino H, Akashiba H, Shitaka Y, Ni K, Matsuoka N (2012) Differential effects between γ -secretase inhibitors and modulators on cognitive function in amyloid precursor protein-transgenic and nontransgenic mice. *J Neurosci Off J Soc Neurosci* 32:2037–2050.
- Mitchell JB, Laiacina J (1998) The medial frontal cortex and temporal memory: tests using spontaneous exploratory behaviour in the rat. *Behav Brain Res* 97:107–113.
- Mitchell SJ, Rawlins JN, Steward O, Olton DS (1982) Medial septal area lesions disrupt theta rhythm and cholinergic staining in medial entorhinal cortex and produce impaired radial arm maze behavior in rats. *J Neurosci Off J Soc Neurosci* 2:292–302.
- Moechars D, Dewachter I, Lorent K, Reversé D, Baekelandt V, Naidu A, Tesseur I, Spittaels K, Haute CV, Checler F, Godaux E, Cordell B, Van Leuven F (1999a) Early phenotypic changes in transgenic mice that overexpress different mutants of amyloid precursor protein in brain. *J Biol Chem* 274:6483–6492.

- Moechars D, Lorent K, Van Leuven F (1999b) Premature death in transgenic mice that overexpress a mutant amyloid precursor protein is preceded by severe neurodegeneration and apoptosis. *Neuroscience* 91:819–830.
- Montaldi D, Mayes AR (2010) The role of recollection and familiarity in the functional differentiation of the medial temporal lobes. *Hippocampus* 20:1291–1314.
- Montaldi D, Spencer TJ, Roberts N, Mayes AR (2006) The neural system that mediates familiarity memory. *Hippocampus* 16:504–520.
- Montarolo F, Parolisi R, Hoxha E, Boda E, Tempia F (2013) Early enriched environment exposure protects spatial memory and accelerates amyloid plaque formation in APP(Swe)/PS1(L166P) mice. *PLoS One* 8:e69381.
- Moretti DV, Pievani M, Geroldi C, Binetti G, Zanetti O, Rossini PM, Frisoni GB (2010) EEG markers discriminate among different subgroup of patients with mild cognitive impairment. *Am J Alzheimers Dis Other Demen* 25:58–73.
- Morihara T, Chu T, Ubeda O, Beech W, Cole GM (2002) Selective inhibition of A β 42 production by NSAID R-enantiomers. *J Neurochem* 83:1009–1012.
- Morris R (1984) Developments of a water-maze procedure for studying spatial learning in the rat. *J Neurosci Methods* 11:47–60.
- Mrak RE, Griffin WST (2005) Glia and their cytokines in progression of neurodegeneration. *Neurobiol Aging* 26:349–354.
- Mrak RE, Sheng JG, Griffin WS (1995) Glial cytokines in Alzheimer's disease: review and pathogenic implications. *Hum Pathol* 26:816–823.
- Mucke L, Masliah E, Yu GQ, Mallory M, Rockenstein EM, Tatsuno G, Hu K, Kholodenko D, Johnson-Wood K, McConlogue L (2000) High-level neuronal expression of abeta 1-42 in wild-type human amyloid protein precursor transgenic mice: synaptotoxicity without plaque formation. *J Neurosci Off J Soc Neurosci* 20:4050–4058.
- Mullan M, Crawford F (1993) Genetic and molecular advances in Alzheimer's disease. *Trends Neurosci* 16:398–403.
- Mullan M, Houlden H, Windelspecht M, Fidani L, Lombardi C, Diaz P, Rossor M, Crook R, Hardy J, Duff K (1992) A locus for familial early-onset Alzheimer's disease on the long arm of chromosome 14, proximal to the alpha 1-antichymotrypsin gene. *Nat Genet* 2:340–342.
- Müller MM, Keil A (2004) Neuronal synchronization and selective color processing in the human brain. *J Cogn Neurosci* 16:503–522.
- Multhaup G, Huber O, Buée L, Galas M-C (2015) Amyloid Precursor Protein (APP) Metabolites APP Intracellular Fragment (AICD), A β 42, and Tau in Nuclear Roles. *J Biol Chem* 290:23515–23522.
- Mumby DG, Gaskin S, Glenn MJ, Schramek TE, Lehmann H (2002) Hippocampal damage and exploratory preferences in rats: memory for objects, places, and contexts. *Learn Mem Cold Spring Harb N* 9:49–57.
- Muñoz M, Insausti R (2005) Cortical efferents of the entorhinal cortex and the adjacent parahippocampal region in the monkey (*Macaca fascicularis*). *Eur J Neurosci* 22:1368–1388.
- Murray AJ, Sauer J-F, Riedel G, McClure C, Ansel L, Cheyne L, Bartos M, Wisden W, Wulff P (2011) Parvalbumin-positive CA1 interneurons are required for spatial working but not for reference memory. *Nat Neurosci* 14:297–299.
- Murray EA, Bussey TJ, Saksida LM (2007) Visual perception and memory: a new view of medial temporal lobe function in primates and rodents. *Annu Rev Neurosci* 30:99–122.

Murray EA, Mishkin M (1998) Object recognition and location memory in monkeys with excitotoxic lesions of the amygdala and hippocampus. *J Neurosci Off J Soc Neurosci* 18:6568–6582.

Murray MM, Bernstein SL, Nyugen V, Condrón MM, Teplow DB, Bowers MT (2009) Amyloid beta protein: Abeta40 inhibits Abeta42 oligomerization. *J Am Chem Soc* 131:6316–6317.

Musiek ES, Holtzman DM (2012) Origins of Alzheimer's disease: reconciling cerebrospinal fluid biomarker and neuropathology data regarding the temporal sequence of amyloid-beta and tau involvement. *Curr Opin Neurol* 25:715–720.

◆ N

Nemanic S, Alvarado MC, Bachevalier J (2004) The hippocampal/parahippocampal regions and recognition memory: insights from visual paired comparison versus object-delayed nonmatching in monkeys. *J Neurosci Off J Soc Neurosci* 24:2013–2026.

Neve RL, McPhie DL, Chen Y (2000) Alzheimer's disease: a dysfunction of the amyloid precursor protein(1). *Brain Res* 886:54–66.

Ngandu T et al. (2015) A 2 year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER): a randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl* 385:2255–2263.

Nicholas M, Obler LK, Albert ML, Helm-Estabrooks N (1985) Empty speech in Alzheimer's disease and fluent aphasia. *J Speech Hear Res* 28:405–410.

Nikolaev A, McLaughlin T, O'Leary DDM, Tessier-Lavigne M (2009) APP binds DR6 to trigger axon pruning and neuron death via distinct caspases. *Nature* 457:981–989.

Norman G, Eacott MJ (2004) Impaired object recognition with increasing levels of feature ambiguity in rats with perirhinal cortex lesions. *Behav Brain Res* 148:79–91.

Norman G, Eacott MJ (2005) Dissociable effects of lesions to the perirhinal cortex and the postrhinal cortex on memory for context and objects in rats. *Behav Neurosci* 119:557–566.

Norman KA (2010) How hippocampus and cortex contribute to recognition memory: revisiting the complementary learning systems model. *Hippocampus* 20:1217–1227.

Nunan J, Williamson NA, Hill AF, Sernee MF, Masters CL, Small DH (2003) Proteasome-mediated degradation of the C-terminus of the Alzheimer's disease beta-amyloid protein precursor: effect of C-terminal truncation on production of beta-amyloid protein. *J Neurosci Res* 74:378–385.

Nys J, Smolders K, Laramée M-E, Hofman I, Hu T-T, Arckens L (2015) Regional Specificity of GABAergic Regulation of Cross-Modal Plasticity in Mouse Visual Cortex after Unilateral Enucleation. *J Neurosci Off J Soc Neurosci* 35:11174–11189.

◆ O

Obregon D, Hou H, Deng J, Giunta B, Tian J, Darlington D, Shahaduzzaman M, Zhu Y, Mori T, Mattson MP, Tan J (2012) Soluble amyloid precursor protein- α modulates β -secretase activity and amyloid- β generation. *Nat Commun* 3:777.

Oddo S, Caccamo A, Kitazawa M, Tseng BP, LaFerla FM (2003a) Amyloid deposition precedes tangle formation in a triple transgenic model of Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 24:1063–1070.

- Oddo S, Caccamo A, Shepherd JD, Murphy MP, Golde TE, Kaye R, Metherate R, Mattson MP, Akbari Y, LaFerla FM (2003b) Triple-transgenic model of Alzheimer's disease with plaques and tangles: intracellular Abeta and synaptic dysfunction. *Neuron* 39:409–421.
- Oddo S, Vasilevko V, Caccamo A, Kitazawa M, Cribbs DH, LaFerla FM (2006) Reduction of soluble Abeta and tau, but not soluble Abeta alone, ameliorates cognitive decline in transgenic mice with plaques and tangles. *J Biol Chem* 281:39413–39423.
- Ohm TG (2007) The dentate gyrus in Alzheimer's disease. *Prog Brain Res* 163:723–740.
- Ohsawa I, Takamura C, Morimoto T, Ishiguro M, Kohsaka S (1999) Amino-terminal region of secreted form of amyloid precursor protein stimulates proliferation of neural stem cells. *Eur J Neurosci* 11:1907–1913.
- O'Keefe J (1990) A computational theory of the hippocampal cognitive map. *Prog Brain Res* 83:301–312.
- O'Keefe J, Dostrovsky J (1971) The hippocampus as a spatial map. Preliminary evidence from unit activity in the freely-moving rat. *Brain Res* 34:171–175.
- Olton DS (1987) The radial arm maze as a tool in behavioral pharmacology. *Physiol Behav* 40:793–797.
- Otto T, Eichenbaum H (1992a) Complementary roles of the orbital prefrontal cortex and the perirhinal-entorhinal cortices in an odor-guided delayed-nonmatching-to-sample task. *Behav Neurosci* 106:762–775.
- Otto T, Eichenbaum H (1992b) Neuronal activity in the hippocampus during delayed non-match to sample performance in rats: evidence for hippocampal processing in recognition memory. *Hippocampus* 2:323–334.
- ◆ **P**
- Paganini-Hill A, Henderson VW (1996) Estrogen replacement therapy and risk of Alzheimer disease. *Arch Intern Med* 156:2213–2217.
- Paglini G, Pigino G, Kunda P, Morfini G, Maccioni R, Quiroga S, Ferreira A, Cáceres A (1998) Evidence for the participation of the neuron-specific CDK5 activator P35 during laminin-enhanced axonal growth. *J Neurosci Off J Soc Neurosci* 18:9858–9869.
- Pai M-C, Jacobs WJ (2004) Topographical disorientation in community-residing patients with Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 19:250–255.
- Palmer AM (1996) Neurochemical studies of Alzheimer's disease. *Neurodegener J Neurodegener Disord Neuroprotection Neuroregeneration* 5:381–391.
- Palmer AM, Francis PT (1996) Alzheimer's disease: from acetylcholine to beta-amyloid. A tribute to the work of Professor David M. Bowen. *Neurodegener J Neurodegener Disord Neuroprotection Neuroregeneration* 5:379–380.
- Palop JJ, Chin J, Roberson ED, Wang J, Thwin MT, Bien-Ly N, Yoo J, Ho KO, Yu G-Q, Kreitzer A, Finkbeiner S, Noebels JL, Mucke L (2007) Aberrant excitatory neuronal activity and compensatory remodeling of inhibitory hippocampal circuits in mouse models of Alzheimer's disease. *Neuron* 55:697–711.
- Palop JJ, Mucke L (2010) Amyloid- β Induced Neuronal Dysfunction in Alzheimer's Disease: From Synapses toward Neural Networks. *Nat Neurosci* 13:812–818.
- Pardossi-Piquard R, Checler F (2012) The physiology of the β -amyloid precursor protein intracellular domain AICD. *J Neurochem* 120 Suppl 1:109–124.

- Pardossi-Piquard R, Petit A, Kawarai T, Sunyach C, Alves da Costa C, Vincent B, Ring S, D'Adamio L, Shen J, Müller U, St George Hyslop P, Checler F (2005) Presenilin-dependent transcriptional control of the Abeta-degrading enzyme neprilysin by intracellular domains of betaAPP and APLP. *Neuron* 46:541–554.
- Parsons CG, Danysz W, Quack G (1998) Glutamate in CNS disorders as a target for drug development: an update. *Drug News Perspect* 11:523–569.
- Pasinetti GM (1998) Cyclooxygenase and inflammation in Alzheimer's disease: experimental approaches and clinical interventions. *J Neurosci Res* 54:1–6.
- Pasinetti GM, Aisen PS (1998) Cyclooxygenase-2 expression is increased in frontal cortex of Alzheimer's disease brain. *Neuroscience* 87:319–324.
- Passer B, Pellegrini L, Russo C, Siegel RM, Lenardo MJ, Schettini G, Bachmann M, Tabaton M, D'Adamio L (2000) Generation of an apoptotic intracellular peptide by gamma-secretase cleavage of Alzheimer's amyloid beta protein precursor. *J Alzheimers Dis JAD* 2:289–301.
- Pastoll H, Solanka L, van Rossum MCW, Nolan MF (2013) Feedback inhibition enables θ -nested γ oscillations and grid firing fields. *Neuron* 77:141–154.
- Patrick GN, Zukerberg L, Nikolic M, de la Monte S, Dikkes P, Tsai LH (1999) Conversion of p35 to p25 deregulates Cdk5 activity and promotes neurodegeneration. *Nature* 402:615–622.
- Permanne B, Adessi C, Saborio GP, Fraga S, Frossard M-J, Van Dorpe J, Dewachter I, Banks WA, Van Leuven F, Soto C (2002) Reduction of amyloid load and cerebral damage in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease by treatment with a beta-sheet breaker peptide. *FASEB J Off Publ Fed Am Soc Exp Biol* 16:860–862.
- Perry RJ, Hodges JR (2000) Fate of patients with questionable (very mild) Alzheimer's disease: longitudinal profiles of individual subjects' decline. *Dement Geriatr Cogn Disord* 11:342–349.
- Peters-Libeu C, Campagna J, Mitsumori M, Poksay KS, Spilman P, Sabogal A, Bredesen DE, John V (2015) sA β PP α is a Potent Endogenous Inhibitor of BACE1. *J Alzheimers Dis JAD* 47:545–555.
- Pfeffer CK, Xue M, He M, Huang ZJ, Scanziani M (2013) Inhibition of inhibition in visual cortex: the logic of connections between molecularly distinct interneurons. *Nat Neurosci* 16:1068–1076.
- Pietersen ANJ, Ward PD, Hagger-Vaughan N, Wiggins J, Jefferys JGR, Vreugdenhil M (2014) Transition between fast and slow gamma modes in rat hippocampus area CA1 in vitro is modulated by slow CA3 gamma oscillations. *J Physiol* 592:605–620.
- Pigino G, Paglini G, Ulloa L, Avila J, Cáceres A (1997) Analysis of the expression, distribution and function of cyclin dependent kinase 5 (cdk5) in developing cerebellar macroneurons. *J Cell Sci* 110 (Pt 2):257–270.
- Pike CJ (1999) Estrogen modulates neuronal Bcl-xL expression and beta-amyloid-induced apoptosis: relevance to Alzheimer's disease. *J Neurochem* 72:1552–1563.
- Pike CJ, Overman MJ, Cotman CW (1995) Amino-terminal deletions enhance aggregation of beta-amyloid peptides in vitro. *J Biol Chem* 270:23895–23898.
- Pike FG, Goddard RS, Suckling JM, Ganter P, Kasthuri N, Paulsen O (2000) Distinct frequency preferences of different types of rat hippocampal neurones in response to oscillatory input currents. *J Physiol* 529 Pt 1:205–213.
- Pilotto A, Padovani A, Borroni B (2013) Clinical, biological, and imaging features of monogenic Alzheimer's Disease. *BioMed Res Int* 2013:689591.

- Pinnix I, Ghiso JA, Pappolla MA, Sambamurti K (2013) Major carboxyl terminal fragments generated by γ -secretase processing of the Alzheimer amyloid precursor are 50 and 51 amino acids long. *Am J Geriatr Psychiatry Off J Am Assoc Geriatr Psychiatry* 21:474–483.
- Pinnix I, Musunuru U, Tun H, Sridharan A, Golde T, Eckman C, Ziani-Cherif C, Onstead L, Sambamurti K (2001) A novel gamma -secretase assay based on detection of the putative C-terminal fragment-gamma of amyloid beta protein precursor. *J Biol Chem* 276:481–487.
- Pitas RE, Boyles JK, Lee SH, Hui D, Weisgraber KH (1987) Lipoproteins and their receptors in the central nervous system. Characterization of the lipoproteins in cerebrospinal fluid and identification of apolipoprotein B,E(LDL) receptors in the brain. *J Biol Chem* 262:14352–14360.
- Pizza V, Agresta A, D’Acunto CW, Festa M, Capasso A (2011) Neuroinflammation and ageing: current theories and an overview of the data. *Rev Recent Clin Trials* 6:189–203.
- Podlisny MB, Citron M, Amarante P, Sherrington R, Xia W, Zhang J, Diehl T, Levesque G, Fraser P, Haass C, Koo EH, Seubert P, St George-Hyslop P, Teplow DB, Selkoe DJ (1997) Presenilin proteins undergo heterogeneous endoproteolysis between Thr291 and Ala299 and occur as stable N- and C-terminal fragments in normal and Alzheimer brain tissue. *Neurobiol Dis* 3:325–337.
- Poe MK, Seifert LS (1997) Implicit and explicit tests: evidence for dissociable motor skills in probable Alzheimer’s dementia. *Percept Mot Skills* 85:631–634.
- Poirier J, Davignon J, Bouthillier D, Kogan S, Bertrand P, Gauthier S (1993) Apolipoprotein E polymorphism and Alzheimer’s disease. *Lancet Lond Engl* 342:697–699.
- Polydoro M, de Calignon A, Suárez-Calvet M, Sanchez L, Kay KR, Nicholls SB, Roe AD, Pitstick R, Carlson GA, Gómez-Isla T, Spires-Jones TL, Hyman BT (2013) Reversal of neurofibrillary tangles and tau-associated phenotype in the rTgTauEC model of early Alzheimer’s disease. *J Neurosci Off J Soc Neurosci* 33:13300–13311.
- Pompl PN, Mullan MJ, Bjugstad K, Arendash GW (1999) Adaptation of the circular platform spatial memory task for mice: use in detecting cognitive impairment in the APP(SW) transgenic mouse model for Alzheimer’s disease. *J Neurosci Methods* 87:87–95.
- Portet F, Dauvilliers Y, Campion D, Raux G, Hauw JJ, Lyon-Caen O, Camu W, Touchon J (2003) Very early onset AD with a de novo mutation in the presenilin 1 gene (Met 233 Leu). *Neurology* 61:1136–1137.
- Possin KL, Sanchez PE, Anderson-Bergman C, Fernandez R, Kerchner GA, Johnson ET, Davis A, Lo I, Bott NT, Kiely T, Fenesy MC, Miller BL, Kramer JH, Finkbeiner S (2016) Cross-species translation of the Morris maze for Alzheimer’s disease. *J Clin Invest* 126:779–783.
- Prakash RS, Voss MW, Erickson KI, Kramer AF (2015) Physical activity and cognitive vitality. *Annu Rev Psychol* 66:769–797.
- Prasher VP, Farrer MJ, Kessling AM, Fisher EM, West RJ, Barber PC, Butler AC (1998) Molecular mapping of Alzheimer-type dementia in Down’s syndrome. *Ann Neurol* 43:380–383.
- Prichep LS, John ER, Ferris SH, Rausch L, Fang Z, Cancro R, Torossian C, Reisberg B (2006) Prediction of longitudinal cognitive decline in normal elderly with subjective complaints using electrophysiological imaging. *Neurobiol Aging* 27:471–481.
- Puzzo D, Arancio O (2013) Amyloid- β peptide: Dr. Jekyll or Mr. Hyde? *J Alzheimers Dis JAD* 33 Suppl 1:S111-120.
- Puzzo D, Privitera L, Leznik E, Fà M, Staniszewski A, Palmeri A, Arancio O (2008) Picomolar amyloid-beta positively modulates synaptic plasticity and memory in hippocampus. *J Neurosci Off J Soc Neurosci* 28:14537–14545.

◆ *Q*

- Qiu WQ, Ferreira A, Miller C, Koo EH, Selkoe DJ (1995) Cell-surface beta-amyloid precursor protein stimulates neurite outgrowth of hippocampal neurons in an isoform-dependent manner. *J Neurosci Off J Soc Neurosci* 15:2157–2167.
- Qiu WQ, Walsh DM, Ye Z, Vekrellis K, Zhang J, Podlisny MB, Rosner MR, Safavi A, Hersh LB, Selkoe DJ (1998) Insulin-degrading enzyme regulates extracellular levels of amyloid beta-protein by degradation. *J Biol Chem* 273:32730–32738.
- Querfurth HW, LaFerla FM (2010) Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 362:329–344.

◆ *R*

- Ramaroson H, Helmer C, Barberger-Gateau P, Letenneur L, Dartigues J-F, PAQUID (2003) [Prevalence of dementia and Alzheimer's disease among subjects aged 75 years or over: updated results of the PAQUID cohort]. *Rev Neurol (Paris)* 159:405–411.
- Ramus SJ, Eichenbaum H (2000) Neural correlates of olfactory recognition memory in the rat orbitofrontal cortex. *J Neurosci Off J Soc Neurosci* 20:8199–8208.
- Ranganath C, Ritchey M (2012) Two cortical systems for memory-guided behaviour. *Nat Rev Neurosci* 13:713–726.
- Ranganath C, Yonelinas AP, Cohen MX, Dy CJ, Tom SM, D'Esposito M (2004) Dissociable correlates of recollection and familiarity within the medial temporal lobes. *Neuropsychologia* 42:2–13.
- Rapoport M, Dawson HN, Binder LI, Vitek MP, Ferreira A (2002) Tau is essential to beta -amyloid-induced neurotoxicity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 99:6364–6369.
- Raskin J, Cummings J, Hardy J, Schuh K, Dean RA (2015) Neurobiology of Alzheimer's Disease: Integrated Molecular, Physiological, Anatomical, Biomarker, and Cognitive Dimensions. *Curr Alzheimer Res* 12:712–722.
- Ray WJ, Yao M, Nowotny P, Mumm J, Zhang W, Wu JY, Kopan R, Goate AM (1999) Evidence for a physical interaction between presenilin and Notch. *Proc Natl Acad Sci U S A* 96:3263–3268.
- Reed BR, Jagust WJ, Coulter L (1993) Anosognosia in Alzheimer's disease: relationships to depression, cognitive function, and cerebral perfusion. *J Clin Exp Neuropsychol* 15:231–244.
- Rees TM, Brimijoin S (2003) The role of acetylcholinesterase in the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Drugs Today Barc Spain* 1998 39:75–83.
- Remington R, Bechtel C, Larsen D, Samar A, Doshanji L, Fishman P, Luo Y, Smyers K, Page R, Morrell C, Shea TB (2015) A Phase II Randomized Clinical Trial of a Nutritional Formulation for Cognition and Mood in Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis JAD* 45:395–405.
- Ricceri L, Colozza C, Calamandrei G (2000) Ontogeny of spatial discrimination in mice: a longitudinal analysis in the modified open-field with objects. *Dev Psychobiol* 37:109–118.
- Ring S, Weyer SW, Kilian SB, Waldron E, Pietrzik CU, Filippov MA, Herms J, Buchholz C, Eckman CB, Korte M, Wolfer DP, Müller UC (2007) The secreted beta-amyloid precursor protein ectodomain APPs alpha is sufficient to rescue the anatomical, behavioral, and electrophysiological abnormalities of APP-deficient mice. *J Neurosci Off J Soc Neurosci* 27:7817–7826.

- Roberson ED, Scarce-Levie K, Palop JJ, Yan F, Cheng IH, Wu T, Gerstein H, Yu G-Q, Mucke L (2007) Reducing endogenous tau ameliorates amyloid beta-induced deficits in an Alzheimer's disease mouse model. *Science* 316:750–754.
- Rockland KS, Defelipe J (2012) Cortical GABAergic neurons: stretching it. *Front Neuroanat* 6:16.
- Rogaev EI, Sherrington R, Rogaeva EA, Levesque G, Ikeda M, Liang Y, Chi H, Lin C, Holman K, Tsuda T (1995) Familial Alzheimer's disease in kindreds with missense mutations in a gene on chromosome 1 related to the Alzheimer's disease type 3 gene. *Nature* 376:775–778.
- Rosenzweig ES, Barnes CA (2003) Impact of aging on hippocampal function: plasticity, network dynamics, and cognition. *Prog Neurobiol* 69:143–179.
- Roses AD, Saunders AM (1997) ApoE, Alzheimer's disease, and recovery from brain stress. *Ann N Y Acad Sci* 826:200–212.
- Rossini PM, Rossi S, Babiloni C, Polich J (2007) Clinical neurophysiology of aging brain: from normal aging to neurodegeneration. *Prog Neurobiol* 83:375–400.
- Rountree SD, Chan W, Pavlik VN, Darby EJ, Doody RS (2012) Factors that influence survival in a probable Alzheimer disease cohort. *Alzheimers Res Ther* 4:16.
- Rowe CC et al. (2010) Amyloid imaging results from the Australian Imaging, Biomarkers and Lifestyle (AIBL) study of aging. *Neurobiol Aging* 31:1275–1283.
- Rowland DC, Weible AP, Wickersham IR, Wu H, Mayford M, Witter MP, Kentros CG (2013) Transgenically targeted rabies virus demonstrates a major monosynaptic projection from hippocampal area CA2 to medial entorhinal layer II neurons. *J Neurosci Off J Soc Neurosci* 33:14889–14898.
- Rozzini R, Ferrucci L, Losonczy K, Havlik RJ, Guralnik JM (1996) Protective effect of chronic NSAID use on cognitive decline in older persons. *J Am Geriatr Soc* 44:1025–1029.
- Rudy B, Fishell G, Lee S, Hjerling-Leffler J (2011) Three groups of interneurons account for nearly 100% of neocortical GABAergic neurons. *Dev Neurobiol* 71:45–61.
- Ryan NS, Rossor MN (2010) Correlating familial Alzheimer's disease gene mutations with clinical phenotype. *Biomark Med* 4:99–112.
- ◆ **S**
- Saag KG, Rubenstein LM, Chrischilles EA, Wallace RB (1995) Nonsteroidal antiinflammatory drugs and cognitive decline in the elderly. *J Rheumatol* 22:2142–2147.
- Sagar HJ, Cohen NJ, Sullivan EV, Corkin S, Growdon JH (1988) Remote memory function in Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *Brain J Neurol* 111 (Pt 1):185–206.
- Salloway S, Sperling R, Brashear HR (2014) Phase 3 trials of solanezumab and bapineuzumab for Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 370:1460.
- Sani S, Traul D, Klink A, Niaraki N, Gonzalo-Ruiz A, Wu C-K, Geula C (2003) Distribution, progression and chemical composition of cortical amyloid-beta deposits in aged rhesus monkeys: similarities to the human. *Acta Neuropathol (Berl)* 105:145–156.
- Santacruz K, Lewis J, Spires T, Paulson J, Kotilinek L, Ingelsson M, Guimaraes A, DeTure M, Ramsden M, McGowan E, Forster C, Yue M, Orne J, Janus C, Mariash A, Kuskowski M, Hyman B, Hutton M, Ashe KH (2005) Tau suppression in a neurodegenerative mouse model improves memory function. *Science* 309:476–481.

- Sarazin M, Dubois B (2005) [A guide to diagnosis of Alzheimer's disease]. *Rev Prat* 55:1879–1890.
- Sargolini F, Fyhn M, Hafting T, McNaughton BL, Witter MP, Moser M-B, Moser EI (2006) Conjunctive representation of position, direction, and velocity in entorhinal cortex. *Science* 312:758–762.
- Sastre M, Dewachter I, Rossner S, Bogdanovic N, Rosen E, Borghgraef P, Evert BO, Dumitrescu-Ozimek L, Thal DR, Landreth G, Walter J, Klockgether T, van Leuven F, Heneka MT (2006a) Nonsteroidal anti-inflammatory drugs repress beta-secretase gene promoter activity by the activation of PPARgamma. *Proc Natl Acad Sci U S A* 103:443–448.
- Sastre M, Klockgether T, Heneka MT (2006b) Contribution of inflammatory processes to Alzheimer's disease: molecular mechanisms. *Int J Dev Neurosci Off J Int Soc Dev Neurosci* 24:167–176.
- Sastre M, Steiner H, Fuchs K, Capell A, Multhaup G, Condron MM, Teplow DB, Haass C (2001) Presenilin-dependent gamma-secretase processing of beta-amyloid precursor protein at a site corresponding to the S3 cleavage of Notch. *EMBO Rep* 2:835–841.
- Sato T, Dohmae N, Qi Y, Kakuda N, Misonou H, Mitsumori R, Maruyama H, Koo EH, Haass C, Takio K, Morishima-Kawashima M, Ishiura S, Ihara Y (2003) Potential link between amyloid beta-protein 42 and C-terminal fragment gamma 49-99 of beta-amyloid precursor protein. *J Biol Chem* 278:24294–24301.
- Saura CA, Tomita T, Soriano S, Takahashi M, Leem JY, Honda T, Koo EH, Iwatsubo T, Thinakaran G (2000) The nonconserved hydrophilic loop domain of presenilin (PS) is not required for PS endoproteolysis or enhanced abeta 42 production mediated by familial early onset Alzheimer's disease-linked PS variants. *J Biol Chem* 275:17136–17142.
- Sauvage MM, Fortin NJ, Owens CB, Yonelinas AP, Eichenbaum H (2008) Recognition memory: opposite effects of hippocampal damage on recollection and familiarity. *Nat Neurosci* 11:16–18.
- Save E, Poucet B, Foreman N, Buhot MC (1992) Object exploration and reactions to spatial and nonspatial changes in hooded rats following damage to parietal cortex or hippocampal formation. *Behav Neurosci* 106:447–456.
- Savelli F, Yoganasimha D, Knierim JJ (2008) Influence of boundary removal on the spatial representations of the medial entorhinal cortex. *Hippocampus* 18:1270–1282.
- Scheff SW, Price DA, Schmitt FA, DeKosky ST, Mufson EJ (2007) Synaptic alterations in CA1 in mild Alzheimer disease and mild cognitive impairment. *Neurology* 68:1501–1508.
- Schellenberg GD (1995) Genetic dissection of Alzheimer disease, a heterogeneous disorder. *Proc Natl Acad Sci U S A* 92:8552–8559.
- Schellenberg GD, Bird TD, Wijsman EM, Orr HT, Anderson L, Nemens E, White JA, Bonnycastle L, Weber JL, Alonso ME (1992) Genetic linkage evidence for a familial Alzheimer's disease locus on chromosome 14. *Science* 258:668–671.
- Schenk F, Morris RG (1985) Dissociation between components of spatial memory in rats after recovery from the effects of retrohippocampal lesions. *Exp Brain Res* 58:11–28.
- Schneider F, Baldauf K, Wetzel W, Reymann KG (2014) Behavioral and EEG changes in male 5xFAD mice. *Physiol Behav* 135:25–33.
- Schöll M, Carter SF, Westman E, Rodriguez-Vieitez E, Almkvist O, Thordardottir S, Wall A, Graff C, Långström B, Nordberg A (2015) Early astrocytosis in autosomal dominant Alzheimer's disease measured in vivo by multi-tracer positron emission tomography. *Sci Rep* 5:16404.
- Schomburg EW, Fernández-Ruiz A, Mizuseki K, Berényi A, Anastassiou CA, Koch C, Buzsáki G (2014) Theta phase segregation of input-specific gamma patterns in entorhinal-hippocampal networks. *Neuron* 84:470–485.

- Schultz C, Engelhardt M (2014) Anatomy of the hippocampal formation. *Front Neurol Neurosci* 34:6–17.
- Schwarzman AL, Gregori L, Vitek MP, Lyubski S, Strittmatter WJ, Enghilde JJ, Bhasin R, Silverman J, Weisgraber KH, Coyle PK (1994) Transthyretin sequesters amyloid beta protein and prevents amyloid formation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 91:8368–8372.
- Schweers O, Mandelkow EM, Biernat J, Mandelkow E (1995) Oxidation of cysteine-322 in the repeat domain of microtubule-associated protein tau controls the in vitro assembly of paired helical filaments. *Proc Natl Acad Sci U S A* 92:8463–8467.
- Scott L, Feng J, Kiss T, Needle E, Atchison K, Kawabe TT, Milici AJ, Hajós-Korcsok E, Riddell D, Hajós M (2012) Age-dependent disruption in hippocampal θ oscillation in amyloid- β overproducing transgenic mice. *Neurobiol Aging* 33:1481.e13-23.
- Scoville WB, Milner B (1957) Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 20:11–21.
- Scoville WB, Milner B (2000) Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. 1957. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 12:103–113.
- Seidenbecher T, Laxmi TR, Stork O, Pape H-C (2003) Amygdalar and hippocampal theta rhythm synchronization during fear memory retrieval. *Science* 301:846–850.
- Selkoe DJ (1998) The cell biology of beta-amyloid precursor protein and presenilin in Alzheimer's disease. *Trends Cell Biol* 8:447–453.
- Selkoe DJ (2001a) Alzheimer's disease results from the cerebral accumulation and cytotoxicity of amyloid beta-protein. *J Alzheimers Dis JAD* 3:75–80.
- Selkoe DJ (2001b) Alzheimer's disease: genes, proteins, and therapy. *Physiol Rev* 81:741–766.
- Selkoe DJ (2002) Alzheimer's disease is a synaptic failure. *Science* 298:789–791.
- Selkoe DJ (2011) Alzheimer's disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 3.
- Selkoe DJ (2012) Preventing Alzheimer's disease. *Science* 337:1488–1492.
- Selkoe DJ, Wolfe MS (2007) Presenilin: running with scissors in the membrane. *Cell* 131:215–221.
- Sengupta A, Wu Q, Grundke-Iqbal I, Iqbal K, Singh TJ (1997) Potentiation of GSK-3-catalyzed Alzheimer-like phosphorylation of human tau by cdk5. *Mol Cell Biochem* 167:99–105.
- Senkowski D, Herrmann CS (2002) Effects of task difficulty on evoked gamma activity and ERPs in a visual discrimination task. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol* 113:1742–1753.
- Seubert P, Oltersdorf T, Lee MG, Barbour R, Blomquist C, Davis DL, Bryant K, Fritz LC, Galasko D, Thal LJ (1993) Secretion of beta-amyloid precursor protein cleaved at the amino terminus of the beta-amyloid peptide. *Nature* 361:260–263.
- Shankar GM, Bloodgood BL, Townsend M, Walsh DM, Selkoe DJ, Sabatini BL (2007) Natural oligomers of the Alzheimer amyloid-beta protein induce reversible synapse loss by modulating an NMDA-type glutamate receptor-dependent signaling pathway. *J Neurosci Off J Soc Neurosci* 27:2866–2875.
- Shankar GM, Li S, Mehta TH, Garcia-Munoz A, Shepardson NE, Smith I, Brett FM, Farrell MA, Rowan MJ, Lemere CA, Regan CM, Walsh DM, Sabatini BL, Selkoe DJ (2008) Amyloid-beta protein dimers isolated directly from Alzheimer's brains impair synaptic plasticity and memory. *Nat Med* 14:837–842.
- Shankar GM, Walsh DM (2009) Alzheimer's disease: synaptic dysfunction and A β . *Mol Neurodegener* 4:48.

- Shariati SAM, De Strooper B (2013) Redundancy and divergence in the amyloid precursor protein family. *FEBS Lett* 587:2036–2045.
- Sharma S, Rakoczy S, Brown-Borg H (2010) Assessment of spatial memory in mice. *Life Sci* 87:521–536.
- Shea TB, Remington R (2015) Nutritional supplementation for Alzheimer's disease? *Curr Opin Psychiatry* 28:141–147.
- Sheng M, Sabatini BL, Südhof TC (2012) Synapses and Alzheimer's disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 4.
- Sherrington R et al. (1995) Cloning of a gene bearing missense mutations in early-onset familial Alzheimer's disease. *Nature* 375:754–760.
- Shughrue PJ (1998) Estrogen action in the estrogen receptor alpha-knockout mouse: is this due to ER-beta? *Mol Psychiatry* 3:299–302.
- Siemers ER, Quinn JF, Kaye J, Farlow MR, Porsteinsson A, Tariot P, Zoulnouni P, Galvin JE, Holtzman DM, Knopman DS, Satterwhite J, Gonzales C, Dean RA, May PC (2006) Effects of a gamma-secretase inhibitor in a randomized study of patients with Alzheimer disease. *Neurology* 66:602–604.
- Sigurdsson EM, Permanne B, Soto C, Wisniewski T, Frangione B (2000) In vivo reversal of amyloid-beta lesions in rat brain. *J Neuropathol Exp Neurol* 59:11–17.
- Simard AR, Soulet D, Gowing G, Julien J-P, Rivest S (2006) Bone marrow-derived microglia play a critical role in restricting senile plaque formation in Alzheimer's disease. *Neuron* 49:489–502.
- Simons ER, Marshall DC, Long HJ, Otto K, Billingslea A, Tibbles H, Wells J, Eisenhauer P, Fine RE, Cribbs DH, Davies TA, Abraham CR (1998) Blood brain barrier endothelial cells express candidate amyloid precursor protein-cleaving secretases. *Amyloid Int J Exp Clin Investig Off J Int Soc Amyloidosis* 5:153–162.
- Sinha S et al. (1999) Purification and cloning of amyloid precursor protein beta-secretase from human brain. *Nature* 402:537–540.
- Smith KDB, Kallhoff V, Zheng H, Pautler RG (2007) In vivo axonal transport rates decrease in a mouse model of Alzheimer's disease. *NeuroImage* 35:1401–1408.
- Sofroniew MV, Vinters HV (2010) Astrocytes: biology and pathology. *Acta Neuropathol (Berl)* 119:7–35.
- Sohal VS, Zhang F, Yizhar O, Deisseroth K (2009) Parvalbumin neurons and gamma rhythms enhance cortical circuit performance. *Nature* 459:698–702.
- Solstad T, Boccara CN, Kropff E, Moser M-B, Moser EI (2008) Representation of geometric borders in the entorhinal cortex. *Science* 322:1865–1868.
- Somogyi P, Klausberger T (2005) Defined types of cortical interneurone structure space and spike timing in the hippocampus. *J Physiol* 562:9–26.
- Soto C, Sigurdsson EM, Morelli L, Kumar RA, Castaño EM, Frangione B (1998) Beta-sheet breaker peptides inhibit fibrillogenesis in a rat brain model of amyloidosis: implications for Alzheimer's therapy. *Nat Med* 4:822–826.
- Spillantini MG, Goedert M (1998) Tau protein pathology in neurodegenerative diseases. *Trends Neurosci* 21:428–433.
- Spires-Jones TL, Hyman BT (2014) The intersection of amyloid beta and tau at synapses in Alzheimer's disease. *Neuron* 82:756–771.
- Squire LR (1982a) Comparisons between forms of amnesia: some deficits are unique to Korsakoff's syndrome. *J Exp Psychol Learn Mem Cogn* 8:560–571.

- Squire LR (1982b) Memory and electroconvulsive therapy. *Am J Psychiatry* 139:1221.
- Squire LR (2004) Memory systems of the brain: a brief history and current perspective. *Neurobiol Learn Mem* 82:171–177.
- Squire LR, McKee RD (1993) Declarative and nondeclarative memory in opposition: when prior events influence amnesic patients more than normal subjects. *Mem Cognit* 21:424–430.
- Squire LR, Stark CEL, Clark RE (2004) The medial temporal lobe. *Annu Rev Neurosci* 27:279–306.
- Squire LR, Wixted JT (2011) The cognitive neuroscience of human memory since H.M. *Annu Rev Neurosci* 34:259–288.
- Squire LR, Wixted JT, Clark RE (2007) Recognition memory and the medial temporal lobe: a new perspective. *Nat Rev Neurosci* 8:872–883.
- Stackman RW, Cohen SJ, Lora JC, Rios LM (2016) Temporary inactivation reveals that the CA1 region of the mouse dorsal hippocampus plays an equivalent role in the retrieval of long-term object memory and spatial memory. *Neurobiol Learn Mem* 133:118–128.
- Stark E, Eichler R, Roux L, Fujisawa S, Rotstein HG, Buzsáki G (2013) Inhibition-induced theta resonance in cortical circuits. *Neuron* 80:1263–1276.
- Steiner H, Romig H, Pesold B, Philipp U, Baader M, Citron M, Loetscher H, Jacobsen H, Haass C (1999) Amyloidogenic function of the Alzheimer's disease-associated presenilin 1 in the absence of endoproteolysis. *Biochemistry (Mosc)* 38:14600–14605.
- Storga D, Vrecko K, Birkmayer JG, Reibnegger G (1996) Monoaminergic neurotransmitters, their precursors and metabolites in brains of Alzheimer patients. *Neurosci Lett* 203:29–32.
- Strange BA, Witter MP, Lein ES, Moser EI (2014) Functional organization of the hippocampal longitudinal axis. *Nat Rev Neurosci* 15:655–669.
- Sturchler-Pierrat C, Abramowski D, Duke M, Wiederhold KH, Mistl C, Rothacher S, Ledermann B, Bürki K, Frey P, Paganetti PA, Waridel C, Calhoun ME, Jucker M, Probst A, Staufenbiel M, Sommer B (1997) Two amyloid precursor protein transgenic mouse models with Alzheimer disease-like pathology. *Proc Natl Acad Sci U S A* 94:13287–13292.
- Sudduth TL, Schmitt FA, Nelson PT, Wilcock DM (2013) Neuroinflammatory phenotype in early Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 34:1051–1059.
- Suh YH (1997) An etiological role of amyloidogenic carboxyl-terminal fragments of the beta-amyloid precursor protein in Alzheimer's disease. *J Neurochem* 68:1781–1791.
- Svedružić ŽM, Popović K, Šendula-Jengi V (2013) Modulators of γ -secretase activity can facilitate the toxic side-effects and pathogenesis of Alzheimer's disease. *PLoS One* 8:e50759.
- Szczepanik AM, Rampe D, Ringheim GE (2001) Amyloid-beta peptide fragments p3 and p4 induce pro-inflammatory cytokine and chemokine production in vitro and in vivo. *J Neurochem* 77:304–317.
- Szekely CA, Town T, Zandi PP (2007) NSAIDs for the chemoprevention of Alzheimer's disease. *Subcell Biochem* 42:229–248.

◆ *T*

- Tajiri N, Kellogg SL, Shimizu T, Arendash GW, Borlongan CV (2013) Traumatic brain injury precipitates cognitive impairment and extracellular A β aggregation in Alzheimer's disease transgenic mice. *PLoS One* 8:e78851.
- Takahashi Y, Hayashi I, Tominari Y, Rikimaru K, Morohashi Y, Kan T, Natsugari H, Fukuyama T, Tomita T, Iwatsubo T (2003) Sulindac sulfide is a noncompetitive gamma-secretase inhibitor that preferentially reduces Abeta 42 generation. *J Biol Chem* 278:18664–18670.
- Tallent MK (2007) Somatostatin in the dentate gyrus. *Prog Brain Res* 163:265–284.
- Tallon-Baudry C, Bertrand O, Peronnet F, Pernier J (1998) Induced gamma-band activity during the delay of a visual short-term memory task in humans. *J Neurosci Off J Soc Neurosci* 18:4244–4254.
- Tamayev R, Matsuda S, Arancio O, D'Adamio L (2012) β - but not γ -secretase proteolysis of APP causes synaptic and memory deficits in a mouse model of dementia. *EMBO Mol Med* 4:171–179.
- Tanaka S, Nakamura S, Ueda K, Kameyama M, Shiojiri S, Takahashi Y, Kitaguchi N, Ito H (1988) Three types of amyloid protein precursor mRNA in human brain: their differential expression in Alzheimer's disease. *Biochem Biophys Res Commun* 157:472–479.
- Tangen GG, Engedal K, Bergland A, Moger TA, Hansson O, Mengshoel AM (2015) Spatial navigation measured by the Floor Maze Test in patients with subjective cognitive impairment, mild cognitive impairment, and mild Alzheimer's disease. *Int Psychogeriatr IPA* 27:1401–1409.
- Tanzi RE, George-Hyslop PS, Gusella JF (1991) Molecular genetics of Alzheimer disease amyloid. *J Biol Chem* 266:20579–20582.
- Tanzi RE, Gusella JF, Watkins PC, Bruns GA, St George-Hyslop P, Van Keuren ML, Patterson D, Pagan S, Kurnit DM, Neve RL (1987) Amyloid beta protein gene: cDNA, mRNA distribution, and genetic linkage near the Alzheimer locus. *Science* 235:880–884.
- Tarragon E, Lopez D, Estrada C, Ana G-C, Schenker E, Pifferi F, Bordet R, Richardson JC, Herrero MT (2013) *Octodon degus*: a model for the cognitive impairment associated with Alzheimer's disease. *CNS Neurosci Ther* 19:643–648.
- Taube JS, Muller RU, Ranck JB (1990a) Head-direction cells recorded from the postsubiculum in freely moving rats. I. Description and quantitative analysis. *J Neurosci Off J Soc Neurosci* 10:420–435.
- Taube JS, Muller RU, Ranck JB (1990b) Head-direction cells recorded from the postsubiculum in freely moving rats. II. Effects of environmental manipulations. *J Neurosci Off J Soc Neurosci* 10:436–447.
- Taylor CJ, Ireland DR, Ballagh I, Bourne K, Marechal NM, Turner PR, Bilkey DK, Tate WP, Abraham WC (2008) Endogenous secreted amyloid precursor protein-alpha regulates hippocampal NMDA receptor function, long-term potentiation and spatial memory. *Neurobiol Dis* 31:250–260.
- Terry RD, Hansen LA, DeTeresa R, Davies P, Tobias H, Katzman R (1987) Senile dementia of the Alzheimer type without neocortical neurofibrillary tangles. *J Neuropathol Exp Neurol* 46:262–268.
- Terry RD, Masliah E, Salmon DP, Butters N, DeTeresa R, Hill R, Hansen LA, Katzman R (1991) Physical basis of cognitive alterations in Alzheimer's disease: synapse loss is the major correlate of cognitive impairment. *Ann Neurol* 30:572–580.
- Thal DR, Holzer M, Rüb U, Waldmann G, Günzel S, Zedlick D, Schober R (2000a) Alzheimer-related tau-pathology in the perforant path target zone and in the hippocampal stratum oriens and radiatum correlates with onset and degree of dementia. *Exp Neurol* 163:98–110.

- Thal DR, Rüb U, Schultz C, Sassin I, Ghebremedhin E, Del Tredici K, Braak E, Braak H (2000b) Sequence of Abeta-protein deposition in the human medial temporal lobe. *J Neuropathol Exp Neurol* 59:733–748.
- Thal DR, Schultz C, Deghani F, Yamaguchi H, Braak H, Braak E (2000c) Amyloid beta-protein (Abeta)-containing astrocytes are located preferentially near N-terminal-truncated Abeta deposits in the human entorhinal cortex. *Acta Neuropathol (Berl)* 100:608–617.
- Thinakaran G, Koo EH (2008) Amyloid precursor protein trafficking, processing, and function. *J Biol Chem* 283:29615–29619.
- Thom M, Liu JYW, Thompson P, Phadke R, Narkiewicz M, Martinian L, Marsdon D, Koeppe M, Caboclo L, Catarino CB, Sisodiya SM (2011) Neurofibrillary tangle pathology and Braak staging in chronic epilepsy in relation to traumatic brain injury and hippocampal sclerosis: a post-mortem study. *Brain J Neurol* 134:2969–2981.
- Thomas P, Fenech M (2007) A review of genome mutation and Alzheimer's disease. *Mutagenesis* 22:15–33.
- Thomas T, Nadackal TG, Thomas K (2001) Aspirin and non-steroidal anti-inflammatory drugs inhibit amyloid-beta aggregation. *Neuroreport* 12:3263–3267.
- Tippett LJ, Meier SL, Blackwood K, Diaz-Asper C (2007) Category specific deficits in Alzheimer's disease: fact or artefact? *Cortex J Devoted Study Nerv Syst Behav* 43:907–920.
- Tolman EC (1948) Cognitive maps in rats and men. *Psychol Rev* 55:189–208.
- Tolppanen A-M, Solomon A, Kulmala J, Kåreholt I, Ngandu T, Rusanen M, Laatikainen T, Soininen H, Kivipelto M (2015) Leisure-time physical activity from mid- to late life, body mass index, and risk of dementia. *Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc* 11:434–443.e6.
- Tomiyama T, Nagata T, Shimada H, Teraoka R, Fukushima A, Kanemitsu H, Takuma H, Kuwano R, Imagawa M, Ataka S, Wada Y, Yoshioka E, Nishizaki T, Watanabe Y, Mori H (2008) A new amyloid beta variant favoring oligomerization in Alzheimer's-type dementia. *Ann Neurol* 63:377–387.
- Tort ABL, Komorowski RW, Manns JR, Kopell NJ, Eichenbaum H (2009) Theta-gamma coupling increases during the learning of item-context associations. *Proc Natl Acad Sci U S A* 106:20942–20947.
- Tort ABL, Kramer MA, Thorn C, Gibson DJ, Kubota Y, Graybiel AM, Kopell NJ (2008) Dynamic cross-frequency couplings of local field potential oscillations in rat striatum and hippocampus during performance of a T-maze task. *Proc Natl Acad Sci U S A* 105:20517–20522.
- Tounsi H, Deweer B, Ergis AM, Van der Linden M, Pillon B, Michon A, Dubois B (1999) Sensitivity to semantic cuing: an index of episodic memory dysfunction in early Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 13:38–46.
- Town T, Nikolic V, Tan J (2005) The microglial "activation" continuum: from innate to adaptive responses. *J Neuroinflammation* 2:24.
- Toyn J (2015) What lessons can be learned from failed Alzheimer's disease trials? *Expert Rev Clin Pharmacol* 8:267–269.
- Traub RD, Pais I, Bibbig A, LeBeau FEN, Buhl EH, Hormuzdi SG, Monyer H, Whittington MA (2003) Contrasting roles of axonal (pyramidal cell) and dendritic (interneuron) electrical coupling in the generation of neuronal network oscillations. *Proc Natl Acad Sci U S A* 100:1370–1374.
- Trojanowski JQ, Lee VM (1995) Phosphorylation of paired helical filament tau in Alzheimer's disease neurofibrillary lesions: focusing on phosphatases. *FASEB J Off Publ Fed Am Soc Exp Biol* 9:1570–1576.
- Tsai LH, Delalle I, Caviness VS, Chae T, Harlow E (1994) p35 is a neural-specific regulatory subunit of cyclin-dependent kinase 5. *Nature* 371:419–423.

- Tsao A, Moser M-B, Moser EI (2013) Traces of experience in the lateral entorhinal cortex. *Curr Biol CB* 23:399–405.
- Tulving E (2002) Episodic memory: from mind to brain. *Annu Rev Psychol* 53:1–25.
- Tulving E, Kroll N (1995) Novelty assessment in the brain and long-term memory encoding. *Psychon Bull Rev* 2:387–390.
- Tulving E, Markowitsch HJ (1998) Episodic and declarative memory: role of the hippocampus. *Hippocampus* 8:198–204.
- Tuppo EE, Arias HR (2005) The role of inflammation in Alzheimer's disease. *Int J Biochem Cell Biol* 37:289–305.
- Turner PR, O'Connor K, Tate WP, Abraham WC (2003) Roles of amyloid precursor protein and its fragments in regulating neural activity, plasticity and memory. *Prog Neurobiol* 70:1–32.
- Turriziani P, Serra L, Fadda L, Caltagirone C, Carlesimo GA (2008) Recollection and familiarity in hippocampal amnesia. *Hippocampus* 18:469–480.
- Tyan S-H, Shih AY-J, Walsh JJ, Maruyama H, Sarsoza F, Ku L, Eggert S, Hof PR, Koo EH, Dickstein DL (2012) Amyloid precursor protein (APP) regulates synaptic structure and function. *Mol Cell Neurosci* 51:43–52.

◆ *U*

- Uchida K, Yoshino T, Yamaguchi R, Tateyama S, Kimoto Y, Nakayama H, Goto N (1995) Senile plaques and other senile changes in the brain of an aged American black bear. *Vet Pathol* 32:412–414.
- Ueki A, Kawano M, Namba Y, Kawakami M, Ikeda K (1993) A high frequency of apolipoprotein E4 isoprotein in Japanese patients with late-onset nonfamilial Alzheimer's disease. *Neurosci Lett* 163:166–168.
- Urakami K, Adachi Y, Takahashi K (1989) A community-based study of parental age at the birth of patients with dementia of the Alzheimer type. *Arch Neurol* 46:38–39.

◆ *V*

- Van Broeckhoven C, Backhovens H, Cruts M, De Winter G, Bruyland M, Cras P, Martin JJ (1992) Mapping of a gene predisposing to early-onset Alzheimer's disease to chromosome 14q24.3. *Nat Genet* 2:335–339.
- Van Cauter T, Camon J, Alvernhe A, Elduayen C, Sargolini F, Save E (2013) Distinct roles of medial and lateral entorhinal cortex in spatial cognition. *Cereb Cortex N Y N 1991* 23:451–459.
- Van Dam D, De Deyn PP (2006) Drug discovery in dementia: the role of rodent models. *Nat Rev Drug Discov* 5:956–970.
- Van Dam D, D'Hooge R, Staufenbiel M, Van Ginneken C, Van Meir F, De Deyn PP (2003) Age-dependent cognitive decline in the APP23 model precedes amyloid deposition. *Eur J Neurosci* 17:388–396.
- van der Hiele K, Vein AA, Kramer CGS, Reijntjes RH a. M, van Buchem MA, Westendorp RGJ, Bollen ELEM, van Dijk JG, Middelkoop H a. M (2007a) Memory activation enhances EEG abnormality in mild cognitive impairment. *Neurobiol Aging* 28:85–90.

- van der Hiele K, Vein AA, van der Welle A, van der Grond J, Westendorp RGJ, Bollen ELEM, van Buchem MA, van Dijk JG, Middelkoop H a. M (2007b) EEG and MRI correlates of mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 28:1322–1329.
- van der Kant R, Goldstein LSB (2015) Cellular functions of the amyloid precursor protein from development to dementia. *Dev Cell* 32:502–515.
- van Duijn CM, Hendriks L, Farrer LA, Backhovens H, Cruts M, Wehnert A, Hofman A, Van Broeckhoven C (1994) A population-based study of familial Alzheimer disease: linkage to chromosomes 14, 19, and 21. *Am J Hum Genet* 55:714–727.
- Van Hoesen GW, Hyman BT, Damasio AR (1991) Entorhinal cortex pathology in Alzheimer's disease. *Hippocampus* 1:1–8.
- van Strien NM, Cappaert NLM, Witter MP (2009) The anatomy of memory: an interactive overview of the parahippocampal-hippocampal network. *Nat Rev Neurosci* 10:272–282.
- van Strien NM, Scholte HS, Witter MP (2008) Activation of the human medial temporal lobes by stereoscopic depth cues. *NeuroImage* 40:1815–1823.
- Vann SD, Albasser MM (2011) Hippocampus and neocortex: recognition and spatial memory. *Curr Opin Neurobiol* 21:440–445.
- Vann SD, Tsivilis D, Denby CE, Quamme JR, Yonelinas AP, Aggleton JP, Montaldi D, Mayes AR (2009) Impaired recollection but spared familiarity in patients with extended hippocampal system damage revealed by 3 convergent methods. *Proc Natl Acad Sci U S A* 106:5442–5447.
- Varga C, Golshani P, Soltesz I (2012) Frequency-invariant temporal ordering of interneuronal discharges during hippocampal oscillations in awake mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 109:E2726-2734.
- Varga OE, Hansen AK, Sandøe P, Olsson IAS (2010) Validating animal models for preclinical research: a scientific and ethical discussion. *Altern Lab Anim ATLA* 38:245–248.
- Varnum MM, Ikezu T (2012) The classification of microglial activation phenotypes on neurodegeneration and regeneration in Alzheimer's disease brain. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)* 60:251–266.
- Vélez JI et al. (2016) APOE*E2 allele delays age of onset in PSEN1 E280A Alzheimer's disease. *Mol Psychiatry* 21:916–924.
- Vergheze PB, Castellano JM, Garai K, Wang Y, Jiang H, Shah A, Bu G, Frieden C, Holtzman DM (2013) ApoE influences amyloid- β ($A\beta$) clearance despite minimal apoE/ $A\beta$ association in physiological conditions. *Proc Natl Acad Sci U S A* 110:E1807-1816.
- Verhülsdonk S, Quack R, Höft B, Lange-Asschenfeldt C, Supprian T (2013) Anosognosia and depression in patients with Alzheimer's dementia. *Arch Gerontol Geriatr* 57:282–287.
- Verret L, Mann EO, Hang GB, Barth AMI, Cobos I, Ho K, Devidze N, Masliah E, Kreitzer AC, Mody I, Mucke L, Palop JJ (2012) Inhibitory interneuron deficit links altered network activity and cognitive dysfunction in Alzheimer model. *Cell* 149:708–721.
- Vigo-Pelfrey C, Seubert P, Barbour R, Blomquist C, Lee M, Lee D, Coria F, Chang L, Miller B, Lieberburg I (1995) Elevation of microtubule-associated protein tau in the cerebrospinal fluid of patients with Alzheimer's disease. *Neurology* 45:788–793.
- Vilberg KL, Davachi L (2013) Perirhinal-hippocampal connectivity during reactivation is a marker for object-based memory consolidation. *Neuron* 79 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3837480/> [Accessed September 26, 2015].

- Vingtdeux V, Hamdane M, Bégard S, Loyens A, Delacourte A, Beauvillain J-C, Buée L, Marambaud P, Sergeant N (2007) Intracellular pH regulates amyloid precursor protein intracellular domain accumulation. *Neurobiol Dis* 25:686–696.
- von Rotz RC, Kohli BM, Bosset J, Meier M, Suzuki T, Nitsch RM, Konietzko U (2004) The APP intracellular domain forms nuclear multiprotein complexes and regulates the transcription of its own precursor. *J Cell Sci* 117:4435–4448.
- ◆ *W*
- Wallin AK, Blennow K, Andreasen N, Minthon L (2006) CSF biomarkers for Alzheimer's Disease: levels of beta-amyloid, tau, phosphorylated tau relate to clinical symptoms and survival. *Dement Geriatr Cogn Disord* 21:131–138.
- Walsh DM, Klyubin I, Shankar GM, Townsend M, Fadeeva JV, Betts V, Podlisny MB, Cleary JP, Ashe KH, Rowan MJ, Selkoe DJ (2005) The role of cell-derived oligomers of Abeta in Alzheimer's disease and avenues for therapeutic intervention. *Biochem Soc Trans* 33:1087–1090.
- Walsh DM, Selkoe DJ (2007) A beta oligomers - a decade of discovery. *J Neurochem* 101:1172–1184.
- Walter J, Grünberg J, Capell A, Pesold B, Schindzielorz A, Citron M, Mendla K, George-Hyslop PS, Multhaup G, Selkoe DJ, Haass C (1997) Proteolytic processing of the Alzheimer disease-associated presenilin-1 generates an in vivo substrate for protein kinase C. *Proc Natl Acad Sci U S A* 94:5349–5354.
- Walton HS, Dodd PR (2007) Glutamate-glutamine cycling in Alzheimer's disease. *Neurochem Int* 50:1052–1066.
- Wan H, Aggleton JP, Brown MW (1999) Different contributions of the hippocampus and perirhinal cortex to recognition memory. *J Neurosci Off J Soc Neurosci* 19:1142–1148.
- Warburton EC, Aggleton JP (1999) Differential deficits in the Morris water maze following cytotoxic lesions of the anterior thalamus and fornix transection. *Behav Brain Res* 98:27–38.
- Warburton EC, Brown MW (2010) Findings from animals concerning when interactions between perirhinal cortex, hippocampus and medial prefrontal cortex are necessary for recognition memory. *Neuropsychologia* 48:2262–2272.
- Weakley A, Schmitter-Edgecombe M (2014) Analysis of verbal fluency ability in Alzheimer's disease: the role of clustering, switching and semantic proximities. *Arch Clin Neuropsychol Off J Natl Acad Neuropsychol* 29:256–268.
- Weggen S, Eriksen JL, Das P, Sagi SA, Wang R, Pietrzik CU, Findlay KA, Smith TE, Murphy MP, Bulter T, Kang DE, Marquez-Sterling N, Golde TE, Koo EH (2001) A subset of NSAIDs lower amyloidogenic Abeta42 independently of cyclooxygenase activity. *Nature* 414:212–216.
- Weggen S, Eriksen JL, Sagi SA, Pietrzik CU, Golde TE, Koo EH (2003a) Abeta42-lowering nonsteroidal anti-inflammatory drugs preserve intramembrane cleavage of the amyloid precursor protein (APP) and ErbB-4 receptor and signaling through the APP intracellular domain. *J Biol Chem* 278:30748–30754.
- Weggen S, Eriksen JL, Sagi SA, Pietrzik CU, Ozols V, Fauq A, Golde TE, Koo EH (2003b) Evidence that nonsteroidal anti-inflammatory drugs decrease amyloid beta 42 production by direct modulation of gamma-secretase activity. *J Biol Chem* 278:31831–31837.
- Wei W, Norton DD, Wang X, Kusiak JW (2002) Abeta 17-42 in Alzheimer's disease activates JNK and caspase-8 leading to neuronal apoptosis. *Brain J Neurol* 125:2036–2043.

- Weisgraber KH, Roses AD, Strittmatter WJ (1994) The role of apolipoprotein E in the nervous system. *Curr Opin Lipidol* 5:110–116.
- 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* 49:518–527.
- Weyer SW, Klevanski M, Delekate A, Voikar V, Aydin D, Hick M, Filippov M, Drost N, Schaller KL, Saar M, Vogt MA, Gass P, Samanta A, Jäschke A, Korte M, Wolfer DP, Caldwell JH, Müller UC (2011) APP and APLP2 are essential at PNS and CNS synapses for transmission, spatial learning and LTP. *EMBO J* 30:2266–2280.
- Whishaw IQ, Tomie JA (1996) Of mice and mazes: similarities between mice and rats on dry land but not water mazes. *Physiol Behav* 60:1191–1197.
- Whittington MA, Traub RD (2003) Interneuron diversity series: inhibitory interneurons and network oscillations in vitro. *Trends Neurosci* 26:676–682.
- Whittington MA, Traub RD, Jefferys JG (1995) Synchronized oscillations in interneuron networks driven by metabotropic glutamate receptor activation. *Nature* 373:612–615.
- Wilson C, Mau T, Weisgraber KH, Wardell MR, Mahley RW, Agard DA (1994) Salt bridge relay triggers defective LDL receptor binding by a mutant apolipoprotein. *Struct Lond Engl* 1993 2:713–718.
- Wilson C, Wardell MR, Weisgraber KH, Mahley RW, Agard DA (1991) Three-dimensional structure of the LDL receptor-binding domain of human apolipoprotein E. *Science* 252:1817–1822.
- Wilson DIG, Langston RF, Schlesiger MI, Wagner M, Watanabe S, Ainge JA (2013a) Lateral entorhinal cortex is critical for novel object-context recognition. *Hippocampus* 23:352–366.
- Wilson DIG, Watanabe S, Milner H, Ainge JA (2013b) Lateral entorhinal cortex is necessary for associative but not nonassociative recognition memory. *Hippocampus* 23:1280–1290.
- Wilson IA, Gallagher M, Eichenbaum H, Tanila H (2006) Neurocognitive aging: prior memories hinder new hippocampal encoding. *Trends Neurosci* 29:662–670.
- Wilson RS, Boyle PA, James BD, Leurgans SE, Buchman AS, Bennett DA (2015) Negative social interactions and risk of mild cognitive impairment in old age. *Neuropsychology* 29:561–570.
- Wingo TS, Lah JJ, Levey AI, Cutler DJ (2012) Autosomal recessive causes likely in early-onset Alzheimer disease. *Arch Neurol* 69:59–64.
- Winters BD, Forwood SE, Cowell RA, Saksida LM, Bussey TJ (2004) Double dissociation between the effects of peri-postrhinal cortex and hippocampal lesions on tests of object recognition and spatial memory: heterogeneity of function within the temporal lobe. *J Neurosci Off J Soc Neurosci* 24:5901–5908.
- Wirth M, Haase CM, Villeneuve S, Vogel J, Jagust WJ (2014) Neuroprotective pathways: lifestyle activity, brain pathology, and cognition in cognitively normal older adults. *Neurobiol Aging* 35:1873–1882.
- Wisniewski KE, Dalton AJ, McLachlan C, Wen GY, Wisniewski HM (1985) Alzheimer's disease in Down's syndrome: clinicopathologic studies. *Neurology* 35:957–961.
- Wisniewski T, Castaño EM, Golabek A, Vogel T, Frangione B (1994) Acceleration of Alzheimer's fibril formation by apolipoprotein E in vitro. *Am J Pathol* 145:1030–1035.
- Witter MP (2007) The perforant path: projections from the entorhinal cortex to the dentate gyrus. *Prog Brain Res* 163:43–61.
- Witter MP, Amaral DG (1991) Entorhinal cortex of the monkey: V. Projections to the dentate gyrus, hippocampus, and subicular complex. *J Comp Neurol* 307:437–459.

- Witter MP, Naber PA, van Haeften T, Machielsen WC, Rombouts SA, Barkhof F, Scheltens P, Lopes da Silva FH (2000a) Cortico-hippocampal communication by way of parallel parahippocampal-subicular pathways. *Hippocampus* 10:398–410.
- Witter MP, Wouterlood FG, Naber PA, Van Haeften T (2000b) Anatomical organization of the parahippocampal-hippocampal network. *Ann N Y Acad Sci* 911:1–24.
- Womelsdorf T, Schoffelen J-M, Oostenveld R, Singer W, Desimone R, Engel AK, Fries P (2007) Modulation of neuronal interactions through neuronal synchronization. *Science* 316:1609–1612.
- Wood SJ, Wetzel R, Martin JD, Hurlle MR (1995) Prolines and amyloidogenicity in fragments of the Alzheimer's peptide beta/A4. *Biochemistry (Mosc)* 34:724–730.
- Woodhouse A, Vickers JC, Adlard PA, Dickson TC (2009) Dystrophic neurites in TgCRND8 and Tg2576 mice mimic human pathological brain aging. *Neurobiol Aging* 30:864–874.
- Wulff P, Ponomarenko AA, Bartos M, Korotkova TM, Fuchs EC, Böhner F, Both M, Tort ABL, Kopell NJ, Wisden W, Monyer H (2009) Hippocampal theta rhythm and its coupling with gamma oscillations require fast inhibition onto parvalbumin-positive interneurons. *Proc Natl Acad Sci U S A* 106:3561–3566.
- Wyss-Coray T, Mucke L (2002) Inflammation in neurodegenerative disease--a double-edged sword. *Neuron* 35:419–432.

◆ *X*

- Xia W, Zhang J, Perez R, Koo EH, Selkoe DJ (1997) Interaction between amyloid precursor protein and presenilins in mammalian cells: implications for the pathogenesis of Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 94:8208–8213.
- Xiang Z, Ho L, Valdellon J, Borchelt D, Kelley K, Spielman L, Aisen PS, Pasinetti GM (2002) Cyclooxygenase (COX)-2 and cell cycle activity in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease neuropathology. *Neurobiol Aging* 23:327–334.
- Xu W, Fitzgerald S, Nixon RA, Levy E, Wilson DA (2015) Early hyperactivity in lateral entorhinal cortex is associated with elevated levels of A β PP metabolites in the Tg2576 mouse model of Alzheimer's disease. *Exp Neurol* 264:82–91.
- Xue-Shan Z, Juan P, Qi W, Zhong R, Li-Hong P, Zhi-Han T, Zhi-Sheng J, Gui-Xue W, Lu-Shan L (2016) Imbalanced cholesterol metabolism in Alzheimer's disease. *Clin Chim Acta Int J Clin Chem* 456:107–114.

◆ *Y*

- Yaffe K, Barnes D, Nevitt M, Lui LY, Covinsky K (2001) A prospective study of physical activity and cognitive decline in elderly women: women who walk. *Arch Intern Med* 161:1703–1708.
- Yankner BA, Duffy LK, Kirschner DA (1990) Neurotrophic and neurotoxic effects of amyloid beta protein: reversal by tachykinin neuropeptides. *Science* 250:279–282.
- Yassine N, Lazaris A, Dorner-Ciossek C, Després O, Meyer L, Maitre M, Mensah-Nyagan AG, Cassel J-C, Mathis C (2013) Detecting spatial memory deficits beyond blindness in tg2576 Alzheimer mice. *Neurobiol Aging* 34:716–730.

- Yetkin FZ, Rosenberg RN, Weiner MF, Purdy PD, Cullum CM (2006) FMRI of working memory in patients with mild cognitive impairment and probable Alzheimer's disease. *Eur Radiol* 16:193–206.
- Ylinen A, Soltész I, Bragin A, Penttonen M, Sik A, Buzsáki G (1995) Intracellular correlates of hippocampal theta rhythm in identified pyramidal cells, granule cells, and basket cells. *Hippocampus* 5:78–90.
- Yonelinas AP, Levy BJ (2002) Dissociating familiarity from recollection in human recognition memory: different rates of forgetting over short retention intervals. *Psychon Bull Rev* 9:575–582.
- Yordanova J, Kolev V, Demiralp T (1997a) Effects of task variables on the amplitude and phase-locking of auditory gamma band responses in human. *Int J Neurosci* 92:241–258.
- Yordanova J, Kolev V, Demiralp T (1997b) The phase-locking of auditory gamma band responses in humans is sensitive to task processing. *Neuroreport* 8:3999–4004.
- Young-Pearse TL, Bai J, Chang R, Zheng JB, LoTurco JJ, Selkoe DJ (2007) A critical function for beta-amyloid precursor protein in neuronal migration revealed by in utero RNA interference. *J Neurosci Off J Soc Neurosci* 27:14459–14469.
- Yu C, Kim SH, Ikeuchi T, Xu H, Gasparini L, Wang R, Sisodia SS (2001) Characterization of a presenilin-mediated amyloid precursor protein carboxyl-terminal fragment gamma. Evidence for distinct mechanisms involved in gamma-secretase processing of the APP and Notch1 transmembrane domains. *J Biol Chem* 276:43756–43760.
- Yu G et al. (2000) Nicastrin modulates presenilin-mediated notch/glp-1 signal transduction and betaAPP processing. *Nature* 407:48–54.
- Yu Y, Logovinsky V, Schuck E, Kaplow J, Chang M-K, Miyagawa T, Wong N, Ferry J (2014) Safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of the novel γ -secretase modulator, E2212, in healthy human subjects. *J Clin Pharmacol* 54:528–536.
- Yuan H, Long H, Liu J, Qu L, Chen J, Mou X (2009) Effects of infrasound on hippocampus-dependent learning and memory in rats and some underlying mechanisms. *Environ Toxicol Pharmacol* 28:243–247.
- ◆ Z
- Zhang H, Ma Q, Zhang Y, Xu H (2012) Proteolytic processing of Alzheimer's β -amyloid precursor protein. *J Neurochem* 120 Suppl 1:9–21.
- Zheng H, Koo EH (2006) The amyloid precursor protein: beyond amyloid. *Mol Neurodegener* 1:5.
- Zheng H, Koo EH (2011) Biology and pathophysiology of the amyloid precursor protein. *Mol Neurodegener* 6:27.
- Zhou X, Li Y, Shi X, Ma C (2016) An overview on therapeutics attenuating amyloid β level in Alzheimer's disease: targeting neurotransmission, inflammation, oxidative stress and enhanced cholesterol levels. *Am J Transl Res* 8:246–269.
- Zola SM, Squire LR, Teng E, Stefanacci L, Buffalo EA, Clark RE (2000) Impaired recognition memory in monkeys after damage limited to the hippocampal region. *J Neurosci Off J Soc Neurosci* 20:451–463.
- Zola-Morgan S, Squire LR (1986) Memory impairment in monkeys following lesions limited to the hippocampus. *Behav Neurosci* 100:155–160.
- Zola-Morgan S, Squire LR, Amaral DG, Suzuki WA (1989) Lesions of perirhinal and parahippocampal cortex that spare the amygdala and hippocampal formation produce severe memory impairment. *J Neurosci Off J Soc Neurosci* 9:4355–4370.

Implication des métabolites de l'APP dans les troubles mnésiques précoces chez la souris TgCRND8, un modèle de la maladie d'Alzheimer

Résumé: La maladie d'Alzheimer (MA) est une pathologie neurodégénérative communément caractérisée par une perte progressive de la mémoire. L'étiologie de la MA demeure incertaine à ce jour ce qui complique l'élaboration de stratégies thérapeutiques permettant de l'éradiquer. L'accumulation des échecs thérapeutiques pourrait en partie s'expliquer par le fait que l'hypothèse amyloïde, qui met en avant l'implication prépondérante du peptide bêta-amyloïde (A β) dans la physiopathologie de la MA, serait incomplète. En utilisant un modèle murin transgénique de la MA, la souris TgCRND8, j'ai pu compléter l'hypothèse amyloïde en proposant l'implication, en plus de l'A β , du fragment carboxy-terminal bêta (β -CTF). Ces deux métabolites amyloïdogéniques seraient responsables de l'altération de formes différentes de mémoire. Le dosage de ces métabolites dans l'hippocampe, suite au traitement chronique des souris avec un inhibiteur de β ou de γ -secrétase, a mis en évidence que le β -CTF serait responsable de l'atteinte de la mémoire impliquée dans la détection du remplacement d'un objet, alors que l'A β perturberait la mémoire permettant la détection du déplacement d'un objet. Ces travaux suggèrent qu'il serait judicieux de développer de nouvelles stratégies thérapeutiques qui diminuent à la fois les niveaux cérébraux des deux fragments amyloïdogéniques, le β -CTF et l'A β .

Mots-clés: Maladie d'Alzheimer, souris TgCRND8, mémoires de reconnaissance et de navigation spatiale, β -CTF, A β , inhibiteurs des secrétases β et γ , activité oscillatoire, parvalbumine, anti-inflammatoires non stéroïdiens

Abstract: Alzheimer's disease (AD) is a neurodegenerative pathology commonly characterized by a progressive memory loss. To these days, AD's etiology has remained unclear, which complicates the development of therapeutic strategies enabling to eradicate the pathology. The accumulation of therapeutic failures could partly be explained by the fact that the amyloid hypothesis, which highlights the leading involvement of the amyloid beta peptide (A β) in the physiopathology of AD, could be incomplete. Using a transgenic mouse model of AD, the TgCRND8 mice strain, I expanded the amyloid hypothesis, suggesting the involvement of the beta carboxy-terminal fragment (β -CTF), in addition to A β . These two amyloidogenic metabolites could be responsible for the alteration of different forms of memory. The dosage of these metabolites, after mice chronic treatment with either a β - or a γ -secretase inhibitor, highlighted the fact that β -CTF could be responsible for the deterioration of the memory involved in the detection of the replacement of an object. As for A β , it could disrupt the memory allowing the detection of the displacement of an object. This work suggests that it would be judicious to develop new therapeutic strategies reducing brain levels of both amyloid fragments, β -CTF and A β .

Keywords: Alzheimer's disease, TgCRND8 mice, recognition and spatial navigation memories, β -CTF, A β , β - and γ -secretase inhibitors, oscillatory activity, parvalbumin, non-steroidal anti-inflammatory drugs