

POSTERS

P-01

REHABILITATION AUDITIVE ET TROUBLES PSYCHO-COMPORTEMENTAUX DE LA MALADIE D ALZHEIMER : RESULTATS D UN ESSAI CLINIQUE RANDOMISE

A. ADRAIT¹, C. PETITOT², L. VILLENEUVE³, L. COLLET⁴, A. ROUX⁵, X. PERROT⁴, M. BONNEFOY²

1 Hôpital de la Croix-Rousse, Service de Médecine Gériatrique, Hospices Civils de Lyon

2 Centre Hospitalier Lyon Sud, Service de Médecine Gériatrique, Hospices Civils de Lyon

3 UF de méthodologie en recherche clinique, Hospices Civils de Lyon

4 Centre Hospitalier Lyon Sud, Service d'Audiologie et exploration oro-faciale, Hospices Civils de Lyon

5 Biostatistiques –UF de méthodologie 2, Hospices Civils de Lyon

Mots clés : Maladie d'Alzheimer, Syndromes Psychologiques et Comportementaux de la Démence, Presbycusie, Appareillage auditif, Thérapies non médicamenteuses

Introduction: La presbycusie chez les sujets atteints de Maladie d'Alzheimer (MA) est plus répandue que chez les non déments et aurait un rôle favorisant dans la survenue de la maladie. Notre objectif était d'évaluer l'impact d'une réhabilitation audioprothétique sur les statuts psycho-comportemental et fonctionnel, et sur le « fardeau » de l'aidant, chez des sujets presbycusiques atteints de MA

Méthodes: Etude interventionnelle, randomisée, multicentrique, contrôlée *versus* placebo (prothèses inactives), en double aveugle, évaluant l'impact d'un appareillage auditif par NPI/ES (NeuroPsychiatric Inventory pour Equipe Soignante), IADL (Instrumental Activities of Daily Living) et échelle de Zarit. A 6 mois d'appareillage, évaluation des critères de jugement entre les groupes prothèses actives et placebo avant activation des prothèses placebo. A 12 mois, évaluation des critères de jugement dans le groupe prothèses placebo pour mesurer l'impact de l'activation des prothèses **Résultats:** 22 sujets ont été équipés de prothèses actives (Mini-Mental State Examination (MMSE) moyen 19.8, NPI/ES moyen 17.5), et 26 de prothèses placebo (MMSE moyen 19.3, NPI/ES moyen 25.8). A 6 mois, le NPI/ES moyen s'aggravait pour les 2 groupes à 23.6 (prothèses actives) vs 26.1 (prothèses inactives) ($p=0.3032$). De même, les scores IADL et Zarit s'aggravaient sans différence significative entre les 2 groupes. Dans le groupe placebo, l'activation des prothèses n'a pas eu d'impact sur les 3 scores qui s'aggravaient de manière non significative. L'âge des patients à l'inclusion était un facteur de bonne compliance puisque les bons compliants à 6 mois avaient en moyenne 80.3ans vs 86ans pour les mauvais compliants ($p=0.0144$) **Conclusion:** Cette étude pilote ne montre pas d'amélioration des scores psycho-comportementaux, du statut fonctionnel ou allégeant « le fardeau » de l'aidant après 6 mois de réhabilitation auditive. Cette aggravation correspond à l'évolution naturelle de la MA mais la recherche de l'optimisation de la réafférentation auditive doit être poursuivie, probablement à la phase prodromale de la MA, afin de prévenir l'émergence des troubles psycho-comportementaux.

POSTERS

P-02

Auteur Référent : sabiha.ahmine@wanadoo.fr

Mots Clés: Paradoxe des aidants, réticence, fragilité, ETP

Titre : **Aide aux aidants et le Paradoxe de Réticence**

S. Ahmine, M-J Dehan, S.Schir, P.Thévenin, N.Rouilleau, E.Vigne, M. Plot C.Pont, S.Marcel, L.M-Abello – 1 -Ivie -P Garraud CHU-HCL- 2- Ehpad Tiers Temps Domusvi, Lyon5ème.

Introduction. Avec une dépression multipliée par trois, les aidants naturels sont une population à risque d'anxiété, de fatigabilité, d'épuisement mental ou physique et de fragilité. Peu connu encore, le phénomène de « réticence des aidants », constitue un « paradoxe » réduisant la ressource disponibilité.

Objectif. Elaborer un outil innovant pour le repérage du « Paradoxe des aidants » et montrer que l'accompagnement pluridisciplinaire avec une ETP innovante, peut amorcer une prise en charge précoce en SSR comme en EHPAD

Méthodes. Après une brève revue de littérature relative au paradoxe de réticence, le périmètre de l'étude est un SSR Gériatrique et un EHPAD. L'échantillon est de près de 150 patients. Une ISIC « Intervention sociale d'intérêt Collectif » a été réalisée en SSR ainsi que d'autres questionnaires. Une évaluation partielle sur la base de l'échelle ZARIT en EHPAD.

Résultats. Ce travail confirme l'hypothèse la prévalence du « paradoxe de réticence » au moins à 50% en SSR, estimée à partir du décalage entre le choix de l'équipe et celui des aidants. L'analyse des plaintes exprimées montre que le choix de la proximité, le manque de temps et de moyens sont les facteurs les plus déterminants. Si la mise en place d'un Groupe Parole en lien avec le PASA en EHPAD permet un bien être certain des aidants, les résultats de l'échelle Zarit, présentant moins de 7%, ne sont pas concluants et peu adapté aux SPCD. Dans les deux cas, il y a une compétence et une volonté des équipes avec une faisabilité réelle d'agir sur la réticence des aidants, avec une ETP innovante.

Conclusion. Le paradoxe des aidants nécessitant une prise en charge en ETP précoce. Ce travail, avec des moyens modestes propose une démarche simple et pratique pour son repérage, ce qui constitue une base pour un dispositif innovant. D'où le besoin aussi de généraliser cette démarche dans les projets de soins pour mieux anticiper à termes le risque de fragilité.

Les Neuroleptiques dans les SCPD* perturbateurs chez le dément type Alzheimer en EHPAD

Khédidja AKLOUCHI EHPAD Centre Hospitalier du Haut Bugéy Oyonnax, kaklouchi@ch-hautbugey.fr
 Gil SATTONNAY chef de pôle gériatrie Centre Hospitalier du Haut Bugéy Oyonnax.
 Pr Marc BONNFOY Chef de service de Gériatrie CHU Lyon Sud,

* SCPD = Symptômes Comportementaux et Psychologiques de la Démence
 Je n'ai pas de conflit d'intérêt,

1- INTRODUCTION

Les SCPD sont :

- Fréquents,
- Surviennent à tout moment de l'évolution de la démence,
- Génèrent des situations graves et récurrentes.
- Les NL* sont les médicaments les plus utilisés.
- Ils ont des effets indésirables majeurs imposant souvent leur arrêt.
- Effet rebond à l'arrêt des NL*.
- IRS et/ou thymorégulateurs (hors AMM) sont une alternative.
- L'HAS recommande l'arrêt des NL* à 6 semaines.
- En pratique, on les maintient à moindre posologie, si pas d'alternative efficace.

* NL= Neuroleptiques

2- Matériel/Méthode

- 12 Patients SCPD/ 70 déments toutes causes confondues /120 résidents,

Traitement **symptomatique** selon le symptôme prédominant :

- Anxiété : Oxazepam Seresta 10 à 100mg/24h.
- Agitation avec opposition, déshinhibition : Tiapride 25 à 200mg/24h.
- Agitation avec violence majeure: Risperidone 0,5 à 2mg/24h ou Olanzapine Zyprexa 2,5 à 10 mg/24h.
- Délires, hallucinations à l'origine des troubles : Halopéridol 0,3 à 1mg/j.

Traitement **maintenu en attendant l'efficacité du traitement « de fond ».**

Traitement **« de fond » :**

- Citalopram 10 à 30 mg/24h,
- ou, en seconde intention Miansérine 10 à 30 mg/24h si notion d'insomnie.
- Divalproate de Sodium 250 à 500mg/24h en seconde intention si échec de Citalopram, ou associé à celui-ci,

Evaluation: **NPI chronophage non utilisé.**

Commentaires des soignants :

Apaisement et qualité de vie sont les meilleurs critères d'évaluation.

Satisfaction des équipes et des familles prise en considération,

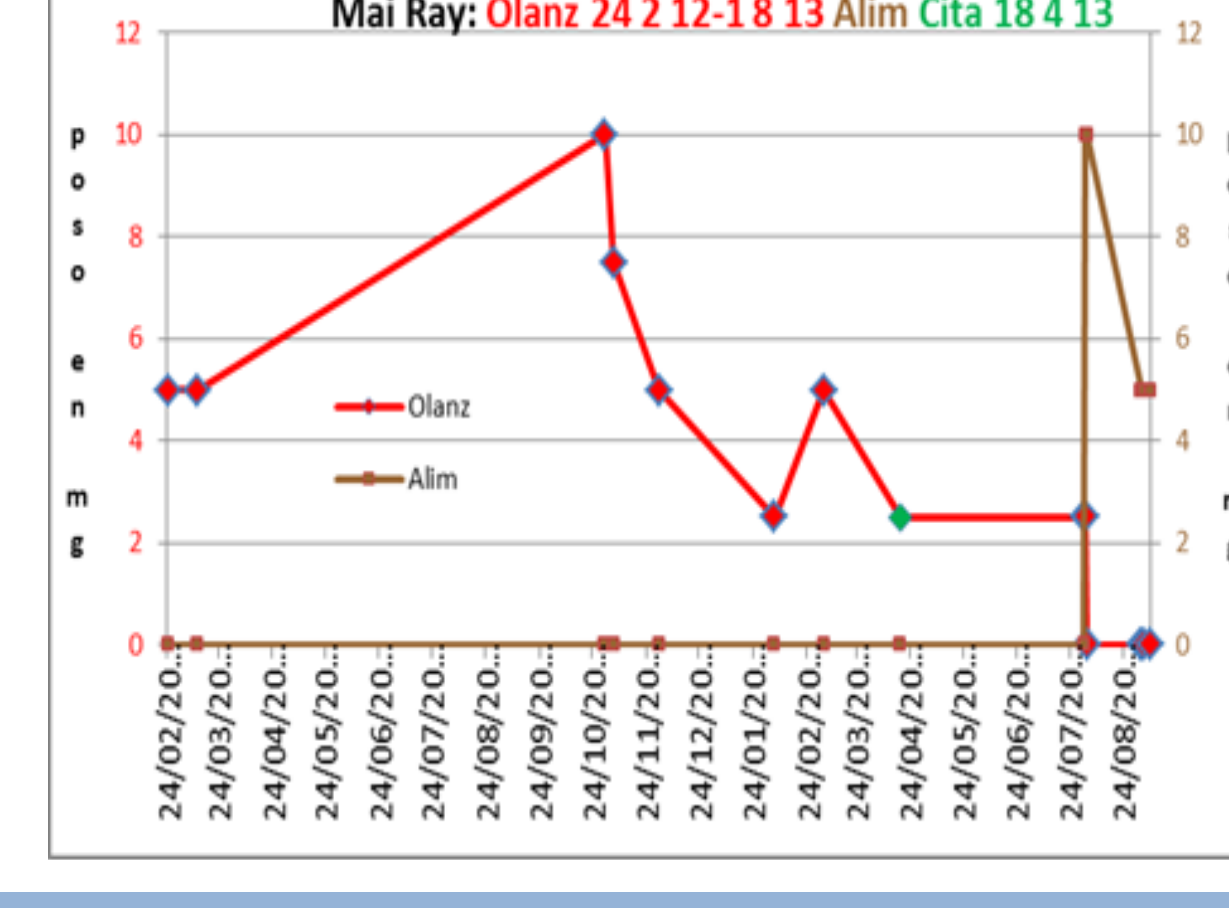
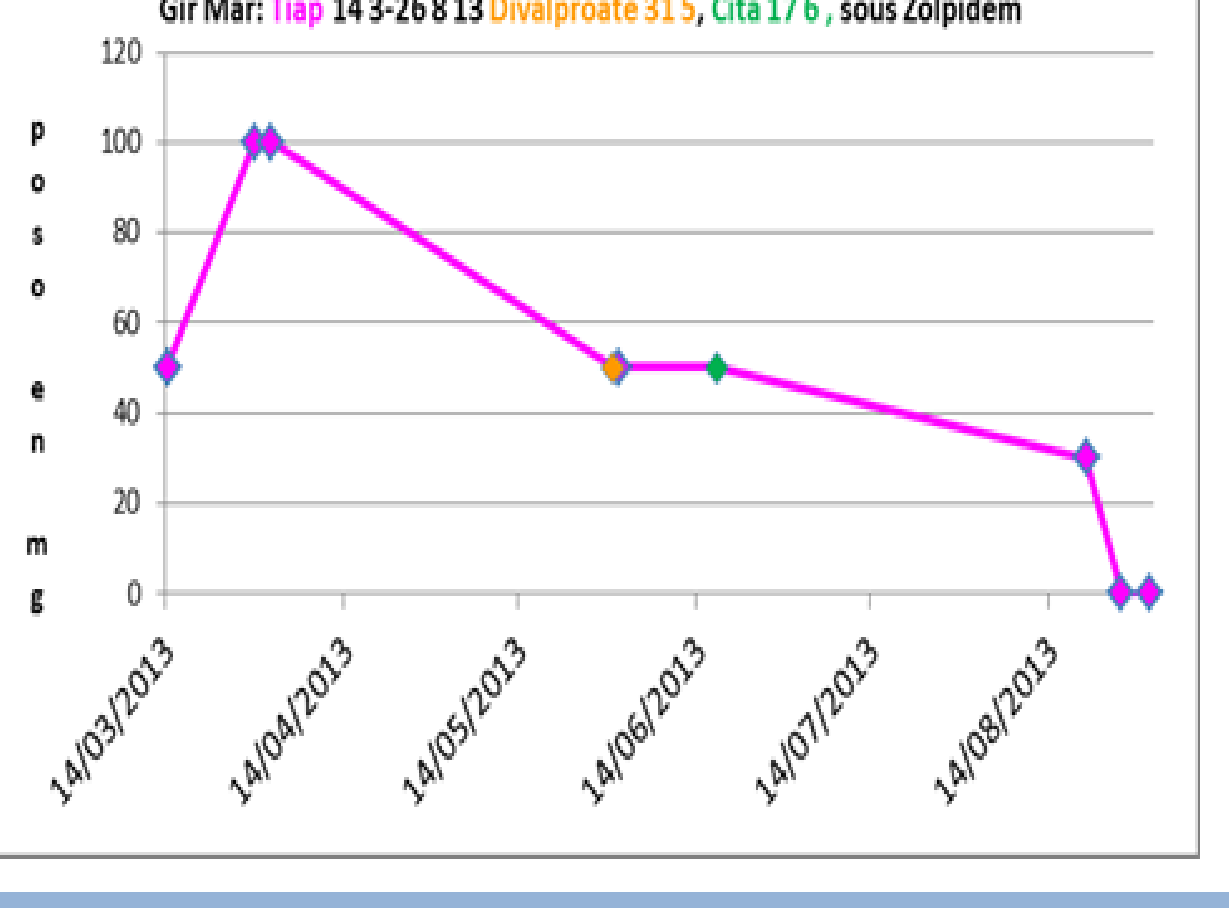
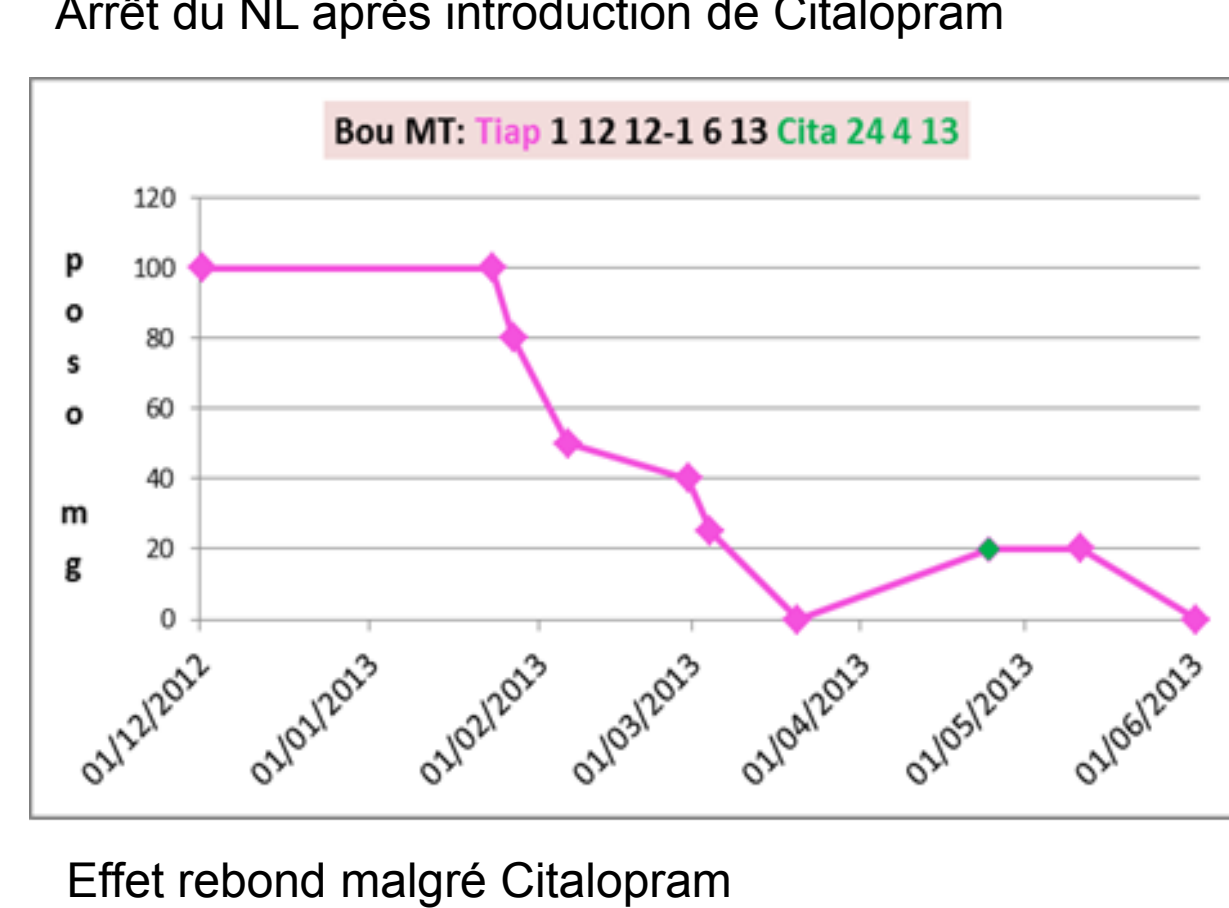
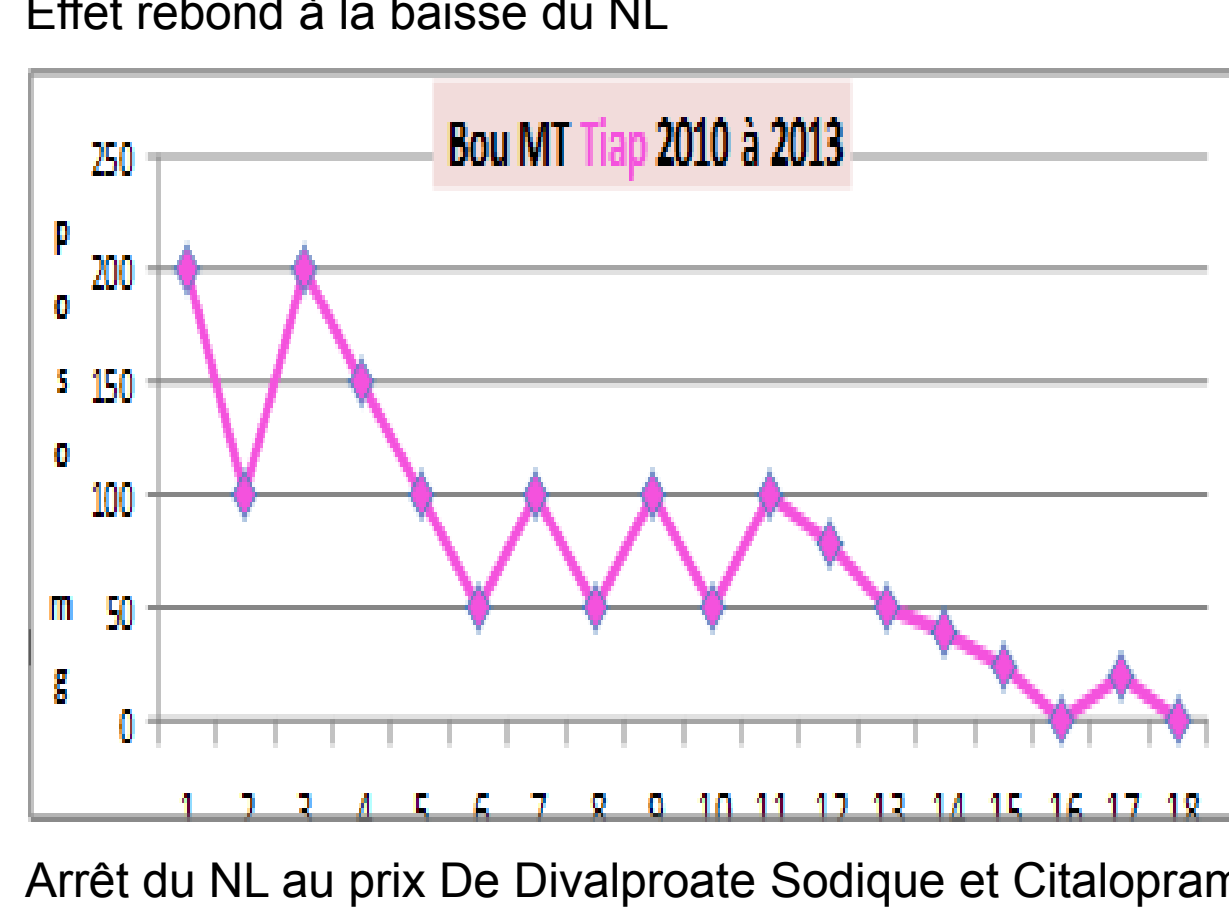
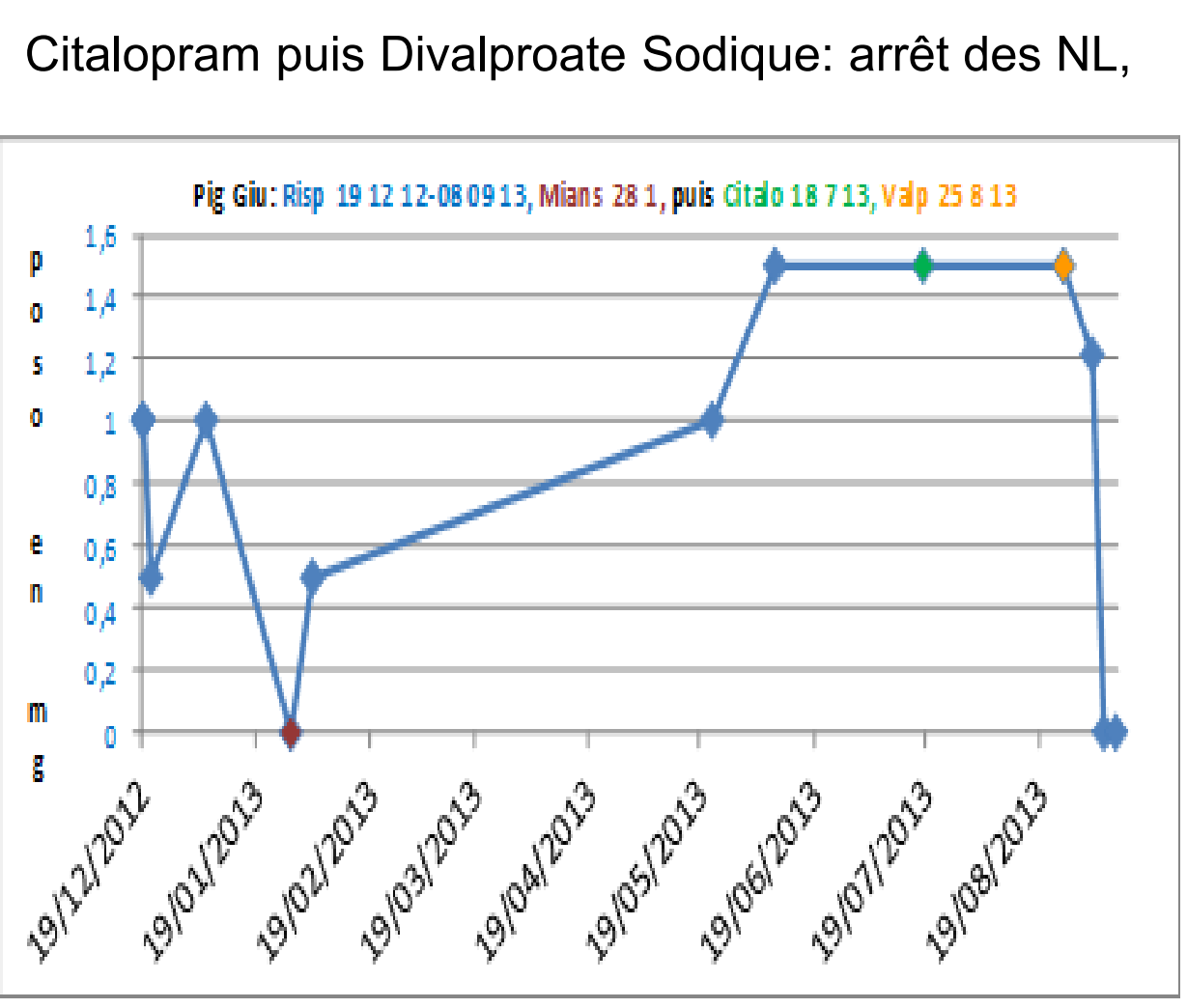
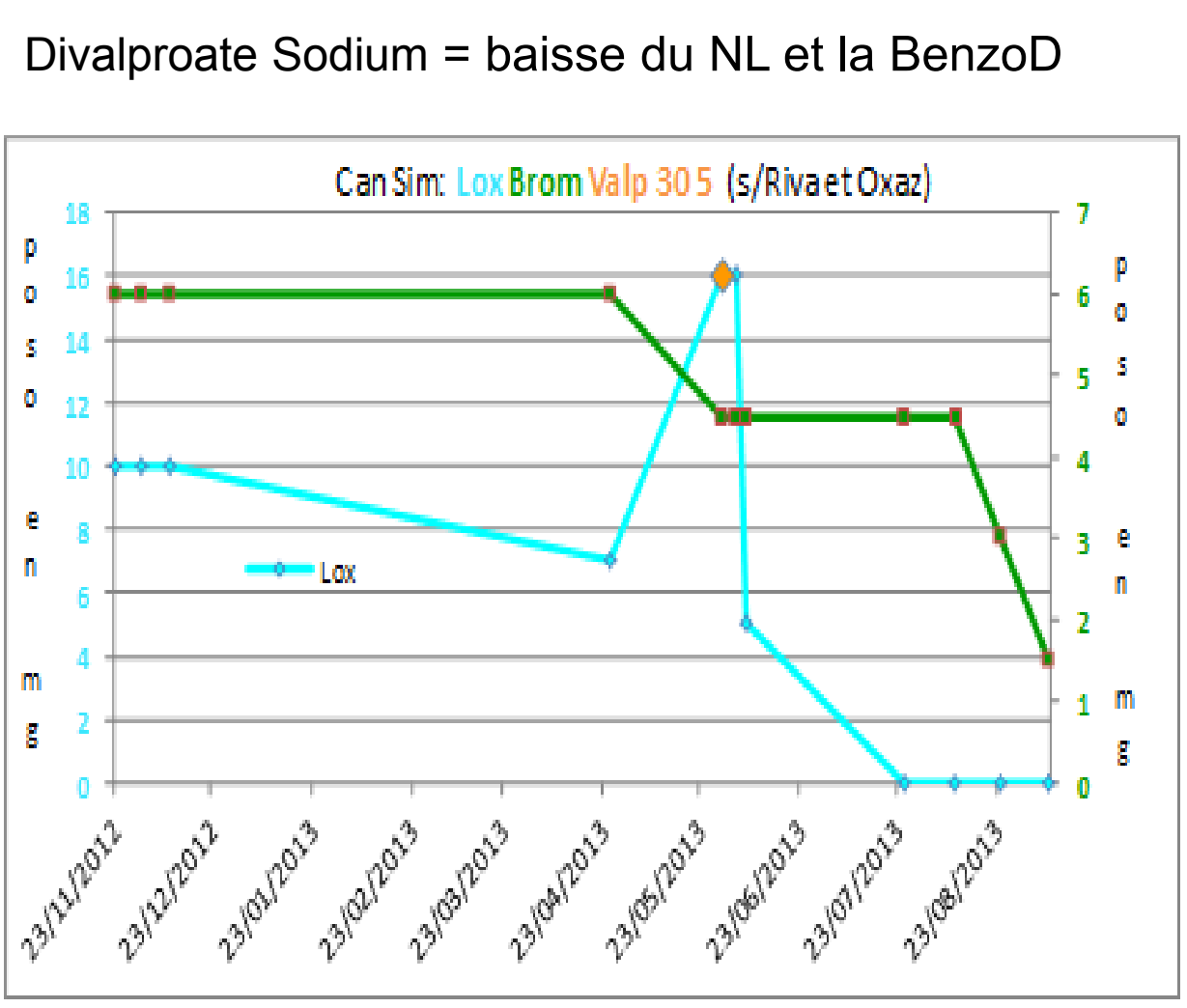
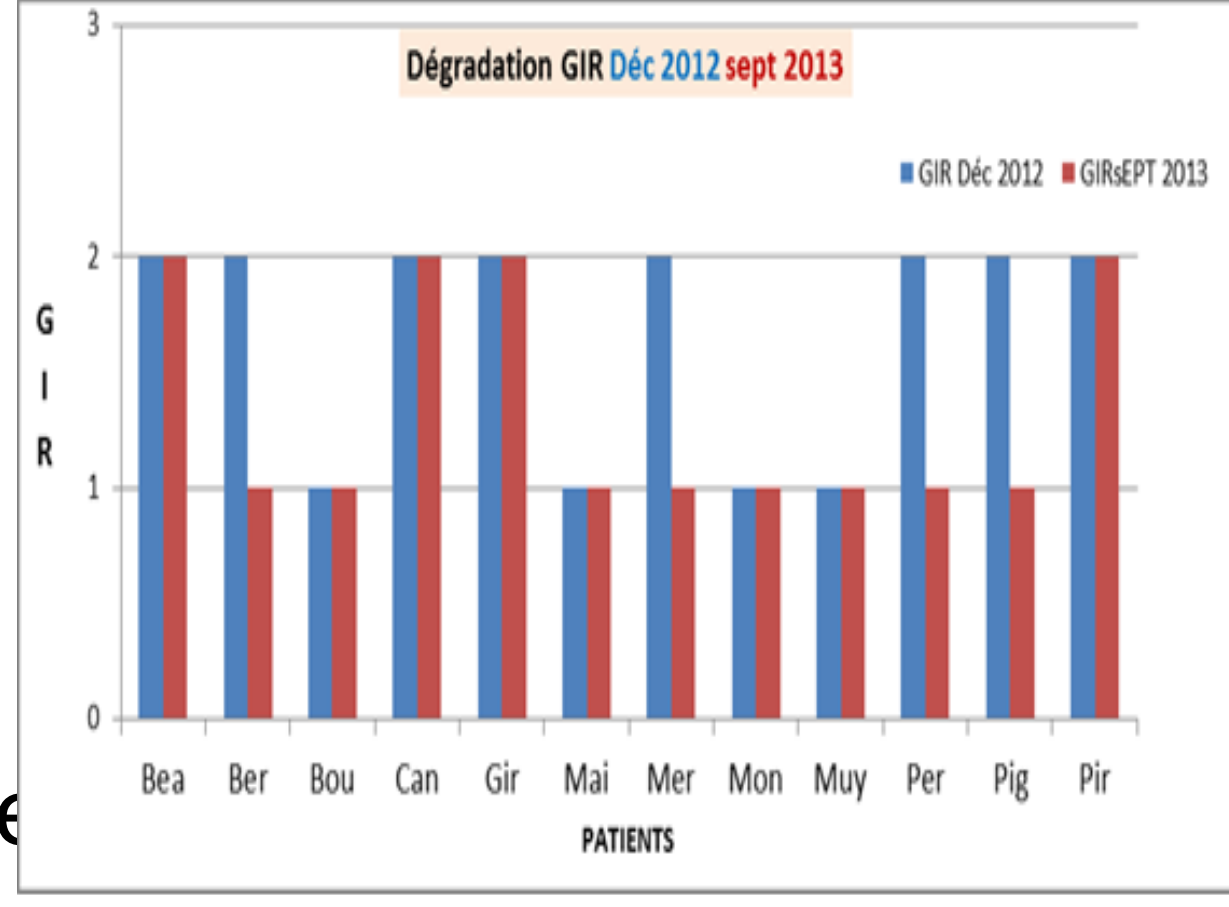
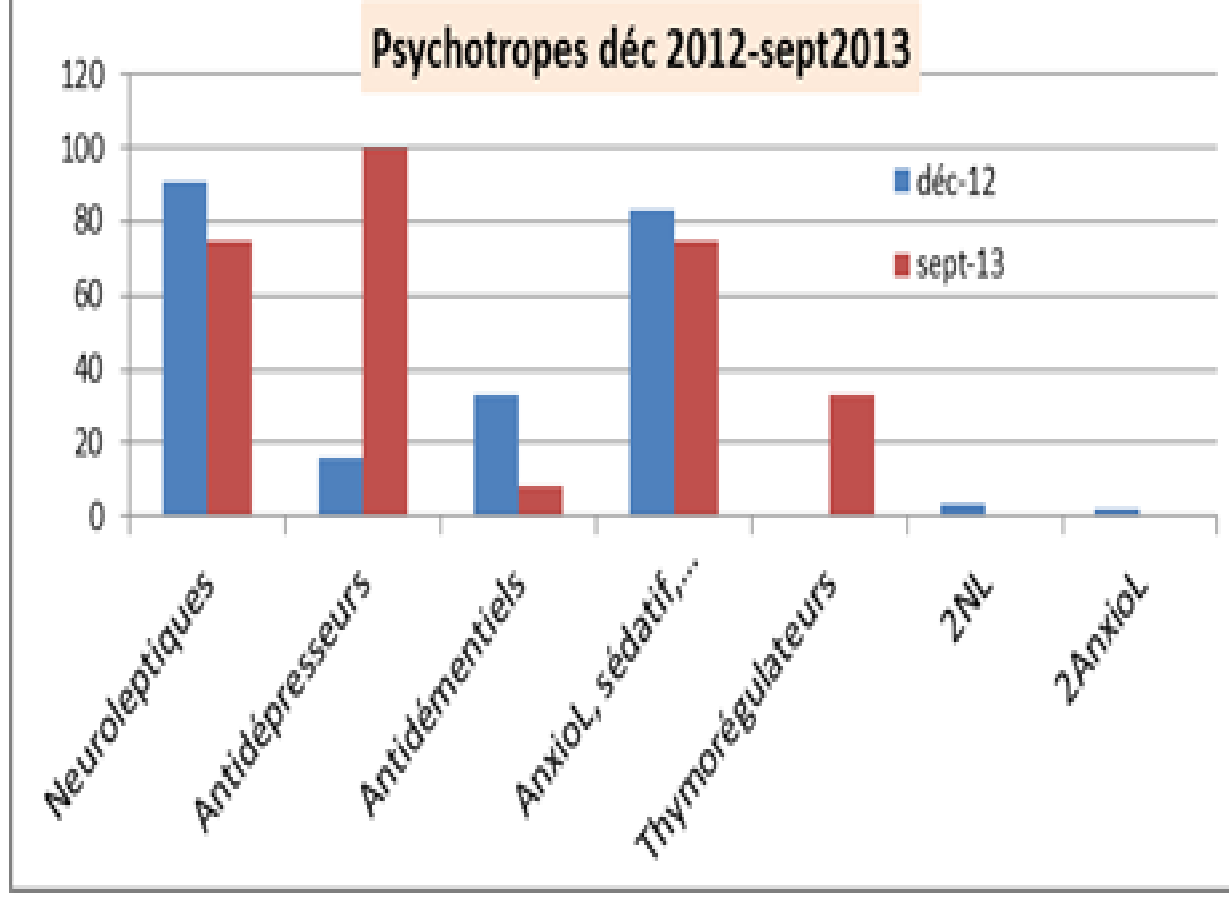
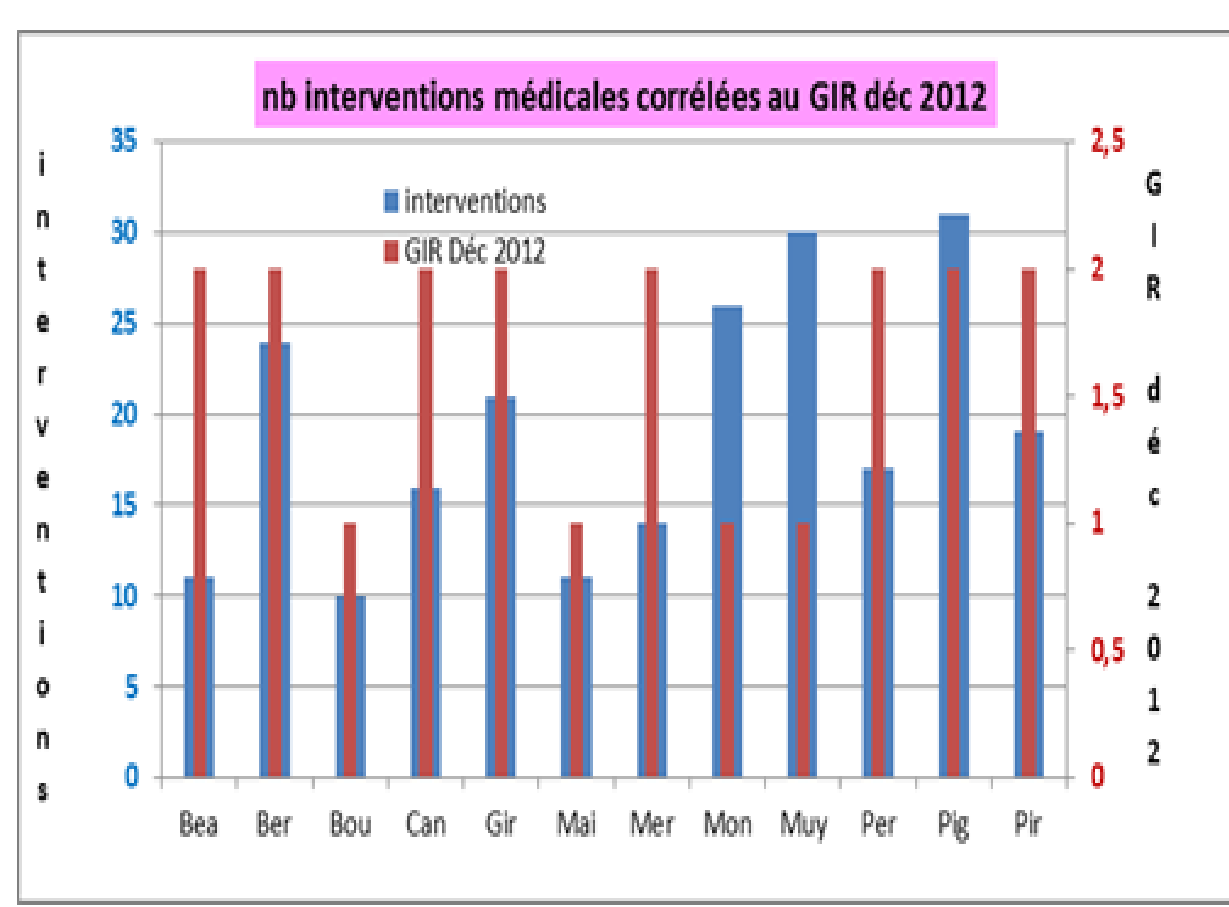
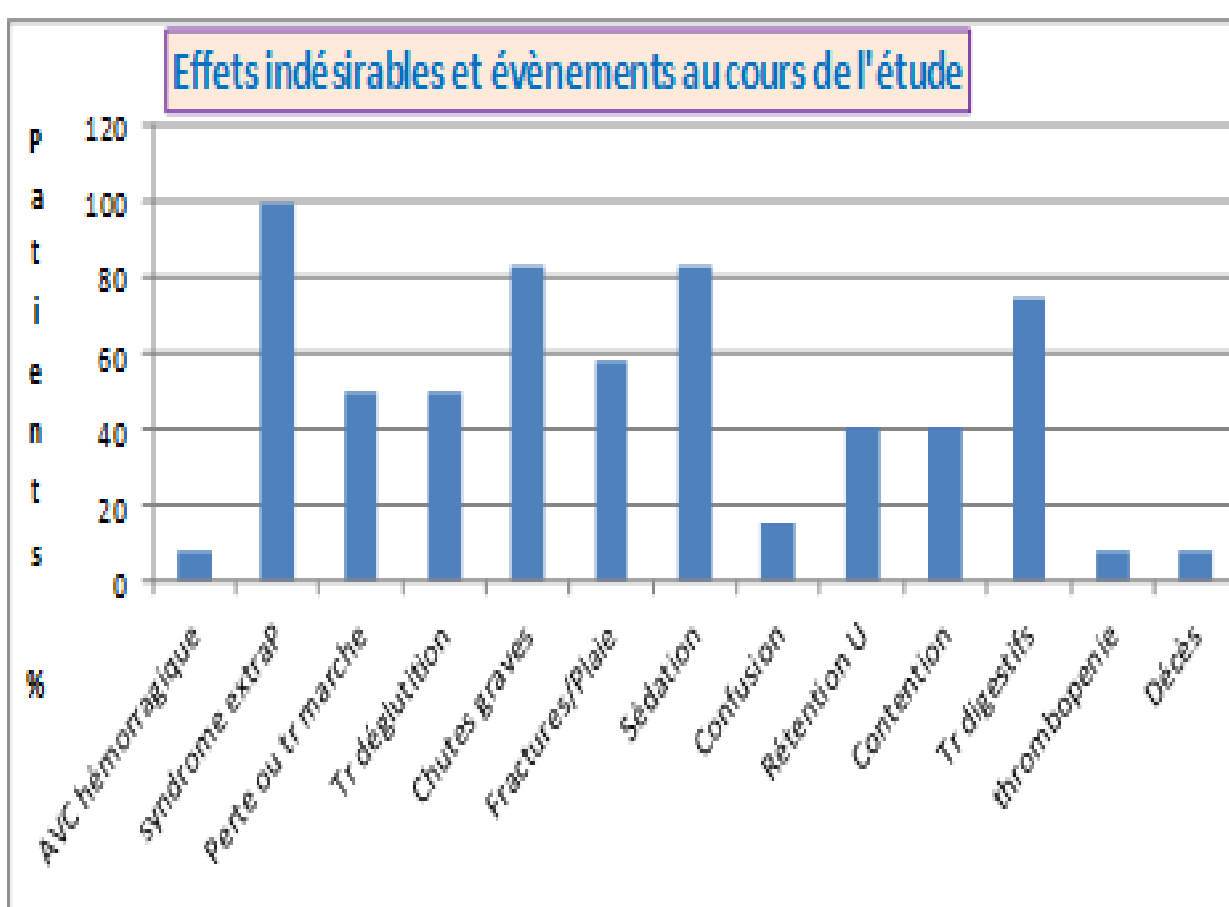
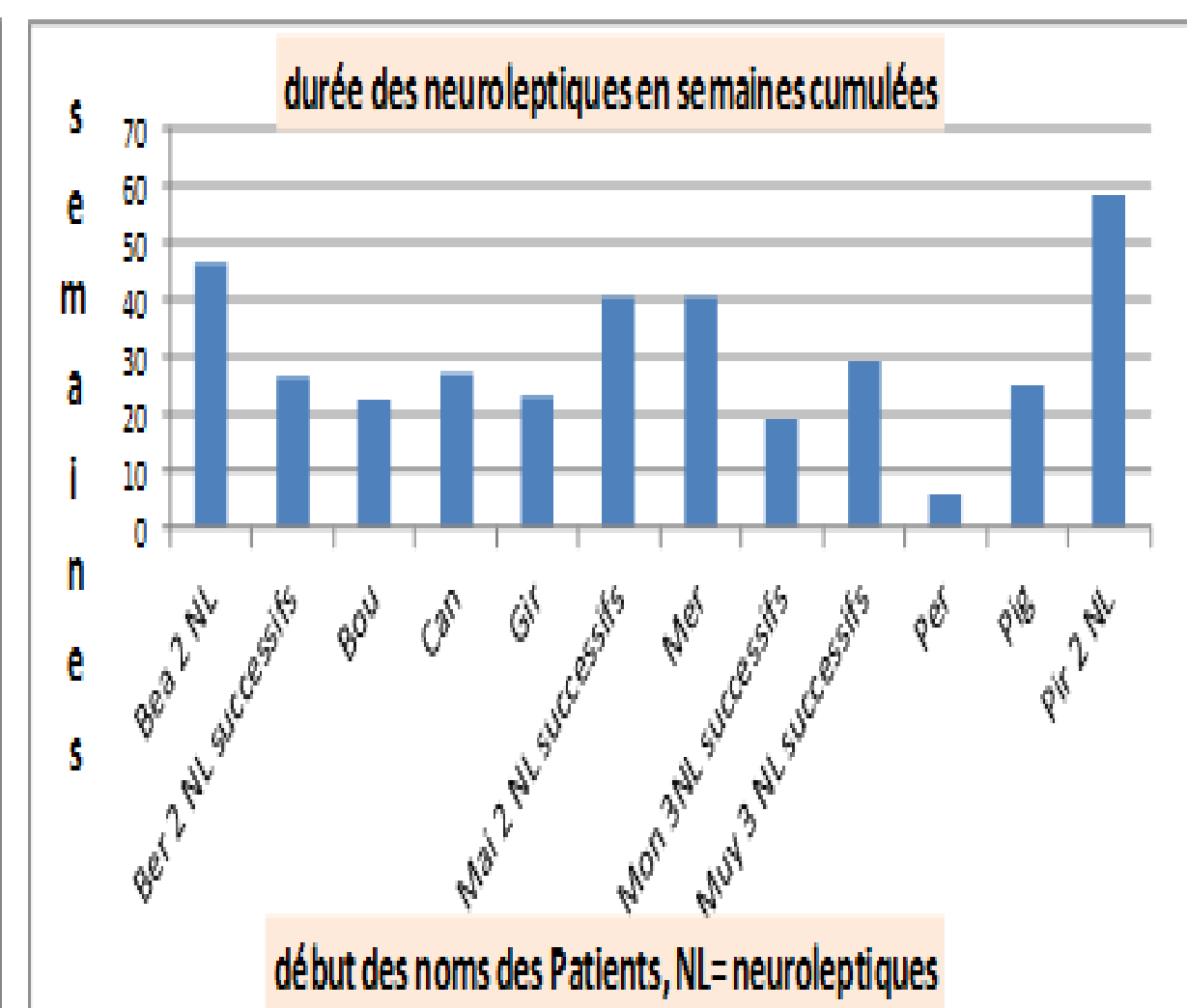
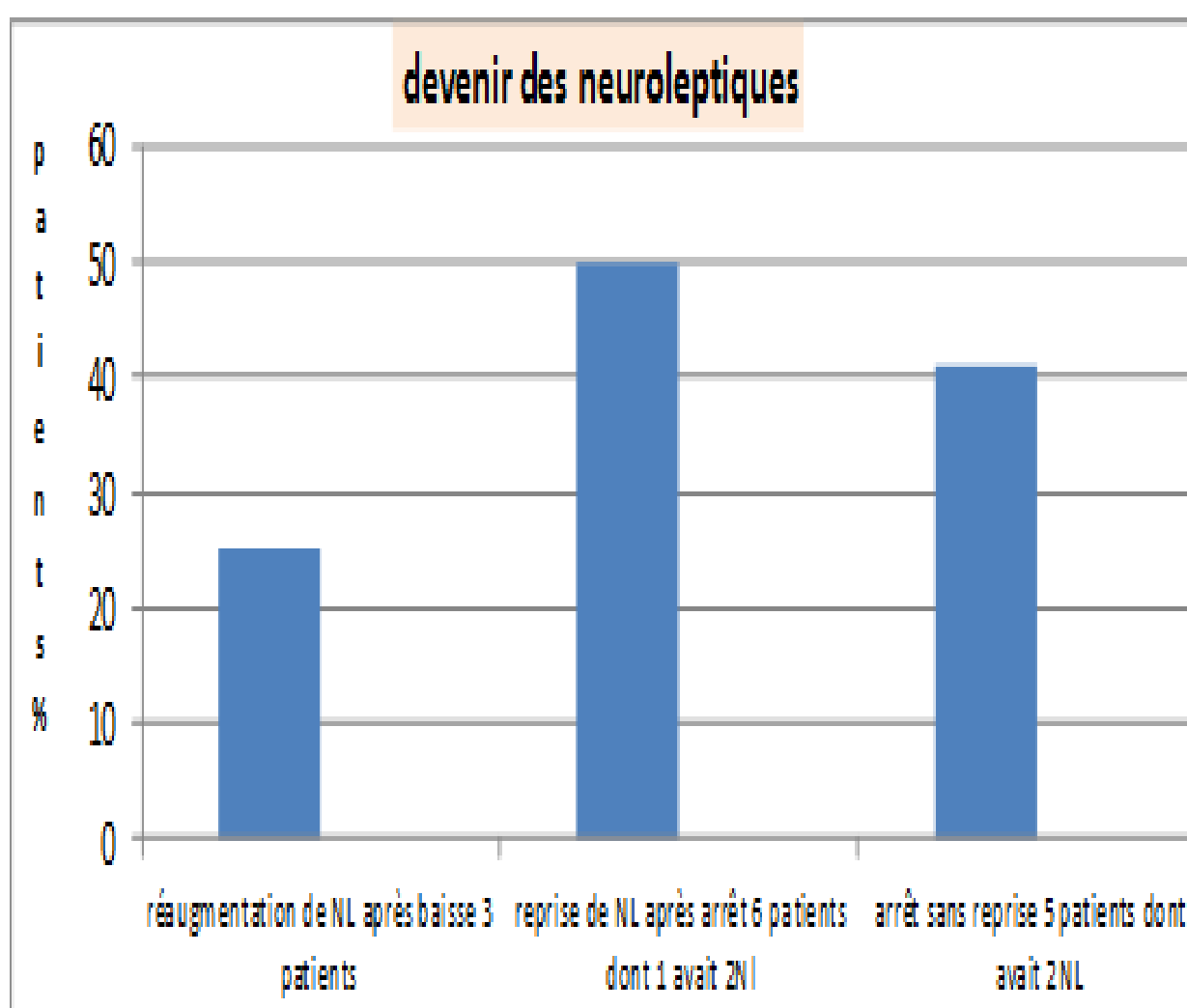
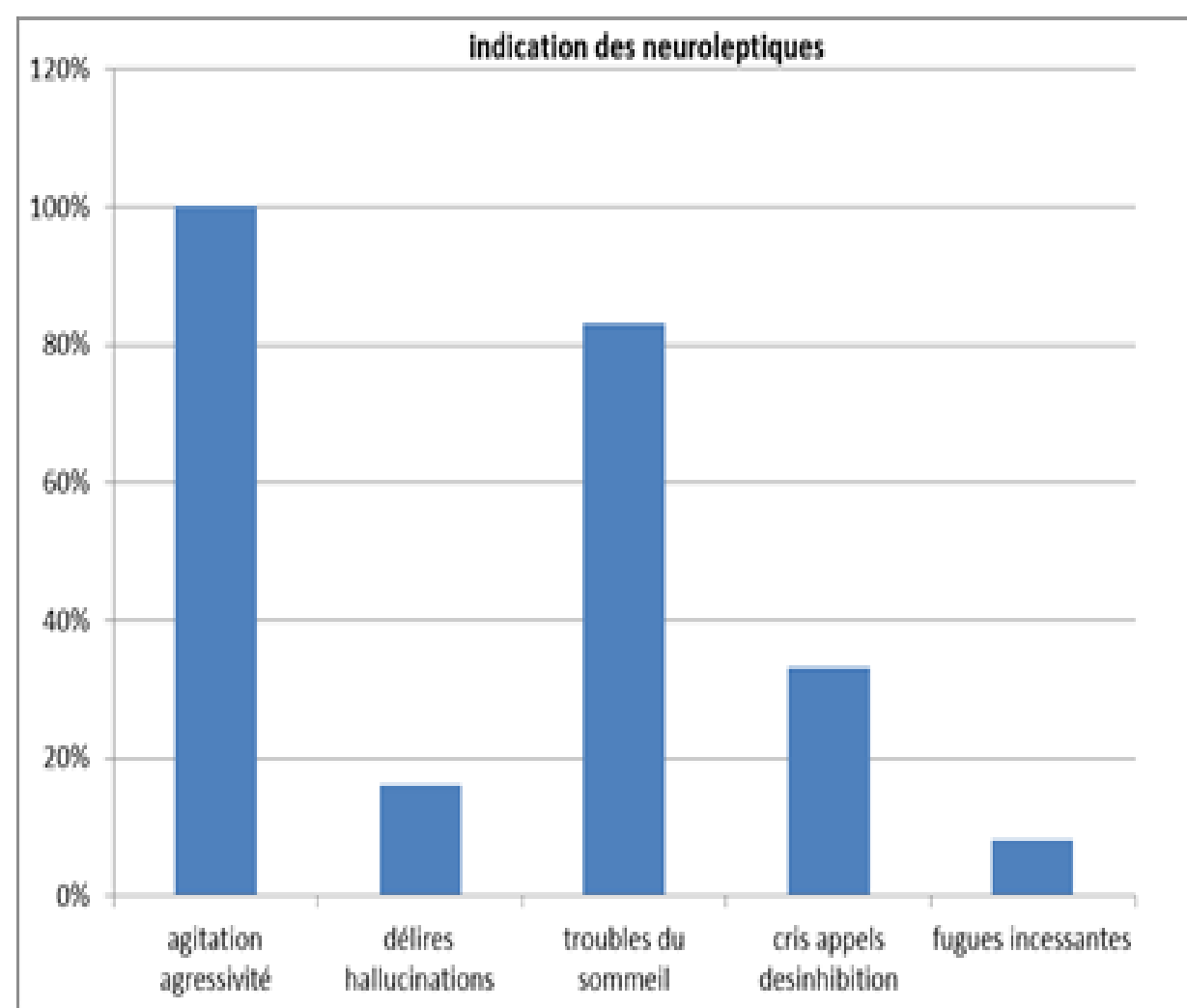
Recherche systématique de cause somatique (début et au cours du traitement):

- douleur,
- fécalome (TR),
- rétention urinaire (Bladder scan),
- infection,
- déshydratation,
- et autres selon le contexte, dysthyroïdie, iatrogénie, hypercapnie,,,

3- Analyse et résultats

Caractéristiques des 12 patients (17% des déments, 10% des résidents)

| | | |
|-------------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|
| Age | De 77 à 85 ans: 3 F et 3 H (50%) | De 86 à 92 ans : 5 F et 1 H (50%) |
| Sexe | 4 hommes (33%) | 8 femmes (66%) |
| Date d'entrée | 2007 à 2010 : 3 (25%) | 2011 à 2013: 9 (75%) |
| Début des troubles | Avant l'entrée en EHPAD: 11 (91%) | |
| | Après l'entrée en EHPAD: 01 (9%) | |
| MMS | 0 à 10: 8 patients (66%) | 11 à 18: 4 patients (33%) |
| IR | GIR 2: 10 patients (83%) | GIR 1: 2 patients (16%) |
| Psychotropes de déc 2011 à nov 2012 | 2 méd : 5 (41%) | 3 méd : 1 (8%) |
| | 4 méd : 3 (25%) | 5 méd : 2 (16%) |
| | 6 méd : 1 (8%) | |
| Antidémantiels: nov 2012 | Rivastigmine : 2 (16%) | Galantamine : 2 (16%) |
| Pendant l'étude Sept 2013 | Rivastigmine : 2 (16%) | Galantamine : 1 (8%) |
| | Rivastigmine : 1 (8%) | |



4- Synthèse/Conclusion.

- PEC des SCPD = problème **santé publique.**
- **Pas d'alternative** efficace aux NL*.
- Arrêt NL* = **Effet rebond**
- Antidépresseurs = parfois alternative, mais **effets indésirables +++.**
- PEC des SCPD = **défi** interpellant tous les acteurs (gériatres, neurologues, psychiatres, chercheurs, laboratoires, politiques et bienfaiteurs) pour soutenir la recherche dans ce domaine.
- **Traitement non médicamenteux dans structure adaptée, sécurisée, personnel qualifié, animateurs en nombre suffisant = baisse des psychotropes.**
- **Urgence: tous les EHPAD se dotent de ces structures,**
- **Nécessité d'étude à plus grande échelle, sur durée plus longue.**

Suggestion de PROTOCOLE

SCPD non calmés par la PEC non médicamenteuse:

Débuter le traitement de fond par Citalopram ou Miansérine + TRT symptomatique selon le symptôme prédominant.

Anxiété et/ou troubles du sommeil: Anxiolytique ou hypnotique
 Agressivité, violence majeure: Tiapride ou Risperidone ou Olanzapine
 Délires, hallucinations: Risperidone, si échec: Halopéridol

Après apaisement du patient (2 à 6 semaines), baisse pour arrêt progressif du neuroleptique et/ou de l'anxiolytique.

Si effet rebond: Reprise du traitement symptomatique et association de Citalopram et Divalproate de Sodium.

Re-tentative d'arrêt progressif du neuroleptique après apaisement. Si effet rebond, réévaluer la tolérance/dangerosité du trouble, pour maintenir ou non le neuroleptique à plus faible posologie.

POSTERS

P-04

STRATEGIE THERAPEUTIQUE DE LA MALADIE D'ALZHEIMER PAR DELIVRANCE CIBLEE ET MODULATION PEPTIDIQUE D'UNE PHOSPHOLIPASE

Séverine André ¹, Sébastien Verteneuil ¹, Marie Delcroix ¹, Robert N. Muller ², Luce Vander Elst ^{1,2}, Sophie Laurent ^{1,2}, Carmen Burtea ¹

1 Université de Mons, Laboratoire de Résonance Magnétique Nucléaire et d'Imagerie Moléculaire, Mons, Belgique; 2 Centre de Microscopie et d'Imagerie Moléculaire, Gosselies, Belgique (severine.andre@umons.ac.be)

Mots Clés (max. 5) : maladie d'Alzheimer, PLA₂, barrière hémato-encéphalique, phage display, peptides

La maladie d'Alzheimer (MA) est une maladie neurodégénérative caractérisée par une perte progressive et irréversible des fonctions cognitives. Certaines isoformes des phospholipases sont impliquées dans la neurodégénérescence et leur modulation semble être une nouvelle approche thérapeutique. D'autre part, la barrière hémato-encéphalique (BHE) rend nécessaire le développement de nouvelles stratégies de passage permettant l'accès au cerveau.

Ce projet a pour but de développer une nouvelle stratégie thérapeutique de la MA via la modulation d'une isoforme de la phospholipase A₂ (PLA₂) par des peptides identifiés par phage display. Cette même technique a été utilisée pour cibler le récepteur aux LDL (LDLR) impliqué dans la transcytose de ces derniers afin d'obtenir des peptides capables de faciliter l'accès au cerveau de nos peptides thérapeutiques.

Concernant le ciblage de la PLA₂, trois clones montrant une bonne affinité pour la cible (constantes de dissociation K_d entre 10⁻¹³M to 10⁻¹²M) et un bon potentiel à inhiber sa liaison à son substrat (constantes d'inhibition IC₅₀ autour de 10⁻¹¹M) ont été sélectionnés. Après synthèse, la capacité de deux peptides, correspondant aux clones sélectionnés, de se lier à la PLA₂ exprimée au niveau du cerveau de souris a été confirmée par immunohistochimie.

Concernant les peptides ciblant le LDLR, deux clones (K_d entre 10⁻¹¹M et 10⁻¹²M) ont été sélectionnés, montrant des caractéristiques intéressantes : ils ne sont pas déstabilisés par les compétiteurs, ils se dissocient du récepteur à pH acide et une inhibition de la liaison est observée en absence de calcium. Les peptides correspondants ont été synthétisés et leur endocytose dans des cellules endothéliales a été confirmée ainsi que leur colocalisation avec le LDLR sur des coupes de cerveau. Le mécanisme d'endocytose de ces peptides a été élucidé, la voie des cavéoles étant privilégiée au détriment de celle des lysosomes, signifiant un court-circuit de la voie de dégradation. Ces peptides seront utilisés dans le cadre du développement d'une molécule pharmaceutique bi-fonctionnelle capable de passer la BHE et moduler l'activité de la PLA₂, dans l'espoir d'un traitement plus efficace de la MA.

POSTERS

P-05

ALTERATIONS SYNAPTIQUES SIMILAIRES DANS LE MODELE MURIN APPxPS1-Ki ET DANS LA MALADIE D'ALZHEIMER

Alexandre Androuin¹, Khalid El Hachimi¹, Ihsen Youssef¹, Charles Duyckaerts¹, Antoine Triller², Benoît Delatour¹, Serge Marty^{1,2}

¹ ICM, UPMC, INSERM U1127, CNRS UMR7225, 47 boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris; ² IBENS, INSERM U1024, CNRS UMR8197, 46 rue d'Ulm, 75005 Paris

(alexandre.androuin@icm-institute.org ; serge.marty@icm-institute.org)

Mots Clés : Maladie d'Alzheimer ; Modèle murin ; Mémoire spatiale ; Synapses ; Epines dendritiques

La Maladie d'Alzheimer (MA) se caractérise par une perte importante de synapses qui corrèle avec le déclin cognitif des patients. Le mécanisme de cette perte reste mal connu et nous l'avons exploré dans un modèle murin (APPxPS1-Ki), surexprimant des mutations associées aux formes familiales de MA. Ce modèle présente une forte accumulation de peptide A β intra et extracellulaire. Nous avons réalisé une étude en microscopie électronique des altérations synaptiques dans ce modèle, afin de les comparer à celles observées chez les patients. Dès 3 mois, nous avons mis en évidence, au niveau du stratum radiatum du CA1 de ces souris, des modifications de formes des épines dendritiques. Une proportion plus importante d'épines sans tête, présentant une diminution de leur longueur et un élargissement de leur cou (épines « stubby »), est observée. L'analyse de biopsies de patients Alzheimer montre également une proportion d'épines « stubby » fortement augmentée. Ces modifications morphologiques précèdent la perte de synapses qui commence à 4 mois chez l'animal. La taille des densités post-synaptiques augmente alors progressivement avec la perte synaptique, de façon similaire à ce qui est observé chez l'homme. Enfin, la perte de synapses précède celle des neurones puis s'accroît à 6 mois où elle excède la perte neuronale. Les modifications précoces de forme des épines sont associées à des perturbations fonctionnelles chez ces souris (déficits de mémoire de reconnaissance spatiale et hypoactivation neuronale du CA1), débutant avant les pertes de synapses ou de neurones. Ainsi, l'accumulation d'A β dans notre modèle suffit à causer des altérations synaptiques similaires à celles retrouvées chez les patients et sont associées à des déficits de mémoire. Nous étudions actuellement par électrophysiologie la relation entre ces altérations morphologiques précoces des épines et la présence d'anomalies de la transmission synaptique.

POSTERS

P-06

ANALYSE PRAGMATIQUE DE LA PERTE D'AUTONOMIE PAR UNE ÉQUIPE SPÉCIALISÉE ALZHEIMER

Marion MOUTTON 1, Emilie ACHOUR 1, Nicolas AUGUSTE 1, Anne RIBES 2, Régis GONTHIER 1
1 CHU de Saint Etienne, service de gériatrie, Saint Etienne; 2 AIMV, Loire, Saint Etienne
nicolas.auguste@chu-st-etienne.fr

Mots Clés : Alzheimer, autonomie, ergothérapeute, équipe spécialisée Alzheimer

Introduction: La perte d'autonomie liée à l'existence d'une pathologie neurodégénérative de type Alzheimer ou apparentée fragilise les conditions de vie au domicile des patients. La mesure n°6 du plan Alzheimer 2008-2012 a permis la création d'équipes spécialisées Alzheimer (ESA) pour intervenir à un stade débutant à modéré de la maladie.

Objectifs: Cette étude a pour objectif de mettre en évidence la perte d'autonomie des patients Alzheimer débutants à modérés et d'analyser la population prise en charge par une ESA sur une période de 6 mois.

Méthode: Analyse rétrospective de l'ensemble de la population prise en charge par l'ESA de Saint Etienne d'Octobre 2014 à Mai 2015. Analyse quantitative, descriptive par questionnaire, dans un sous groupe de patients, de la perte d'autonomie via le bilan ergothérapeutique standardisé.

Résultats: 69 patients ont été pris en charge, d'âge moyen de 81,5 ans avec un sex ratio de 0,44 et un MMS moyen à 18,8 (+/- 5,2). Tous présentaient une perte d'autonomie important sur la vie quotidienne (ADL moyen à 4,36 (+/-1,6) et IADL à 1,3/4 (+/- 1,1). 12 patients ont bénéficié d'une évaluation plus approfondie par l'ergothérapeute. Les activités les plus touchées étaient le contrôle du matériel courant, les activités relationnelles et sociales, la préparation des repas et le ménage. Une majoration du plan d'aides a été effectuée chez 2/3 des patients à l'issue de cette prise en charge.

Conclusion: La perte d'autonomie à domicile se manifeste dès les premiers stades de la maladie d'Alzheimer. En permettant une prise en charge précoce à domicile, les ESA jouent un rôle important dans le maintien à domicile des patients atteints d'une maladie d'Alzheimer.

POSTERS

P-07

IMPACT D'UNE PRISE EN CHARGE PAR UNE ERGOTHERAPEUTE SUR LE FARDEAU DE L'AIDANT

Sonia LABBACI 1, Emilie ACHOUR 1, Nicolas AUGUSTE 1, Anne RIBES 2, Régis GONTHIER 1

1 CHU de Saint Etienne, service de gériatrie, Saint Etienne; 2 AIMV, Loire, Saint Etienne

nicolas.auguste@chu-st-etienne.fr

Mots Clés : Alzheimer, fardeau de l'aidant, ergothérapeute, équipe spécialisée Alzheimer

Introduction: Les ergothérapeutes des équipes spécialisées Alzheimer (ESA) participent à l'éducation des aidants. L'objectif de cette étude était d'évaluer leur impact pour limiter le fardeau de l'aidant.

Matériels et méthodes: Une étude quantitative a été menée d'août 2014 à juillet 2015, sur 32 aidants, pris en charge par les ergothérapeutes de l'ESA de Saint Etienne, évalués en début puis 3 mois après le fin de prise en charge par entretien téléphonique. Les caractéristiques démographiques, le type de pathologie étaient relevés initialement. Le fardeau de l'aidant a été évalué par l'échelle mini-zarit en début et en fin de prise en charge. La satisfaction de leurs conditions de vie était évaluée, ainsi que le maintien et la majoration des aides et la modification de la perception de la maladie.

Résultats: L'âge moyen du patient était de 81 +/- 5,3 ans, celui de l'aidant 65 +/- 14 ans. En moyenne, les patients avaient un MMS à 18 +/- 6. L'aidant était principalement un enfant. Le score de la mini-zarit de fin diminuait en fin de prise en charge (-0,41 point en moyenne). On notait une différence significative (p: 0,0048) selon le type de pathologie. Les aidants ont été satisfaits de l'amélioration de leurs conditions de vie et un tiers déclaraient avoir modifié leur perception de la maladie.

Conclusion: Les ergothérapeutes apportent un bénéfice sur le fardeau de l'aidant, qu'il faudrait valider par une étude sur un plus grand échantillon.

POSTERS

P-08

PRISE EN CHARGE INDIVIDUELLE D'UNE DEMENCE SEMANTIQUE EN ORTHOPHONIE ET EN NEUROPSYCHOLOGIE

Claire Gentil¹, Romain Bachelet^{1,2}, Marie-Hélène Coste¹, Pierre Krolak-Salmon^{1,2}

¹ Hôpital des Charpennes, Rhône, Villeurbanne; ² Centre de Recherche Clinique Vieillesse Cerveau Fragilité, Rhône, Villeurbanne

(romain.bachelet@chu-lyon.fr)

Mots Clés : Démence sémantique, prise en charge, stimulation cognitive, orthophonie, neuropsychologie

Monsieur C., neurologue retraité, a été suivi durant deux sessions de stimulation à l'Hôpital des Charpennes en 2015 dans le cadre de la prise en soin de sa démence sémantique. Chaque session comportait neuf séances lors desquelles le patient voyait le neuropsychologue puis l'orthophoniste (1h par intervenant).

L'objectif était tout d'abord de stimuler les fonctions cognitives préservées de Monsieur C. mais également de tenter de mettre en place des stratégies d'adaptation face à ses troubles (manque du mot, perte du sens).

Par ailleurs, la mémoire épisodique du patient étant efficiente, elle a pu servir de levier afin de réenregistrer quelques concepts perdus, lors d'une tâche d'évocation d'antonymes par exemple. Une légère courbe d'apprentissage au fil des séances a été observée.

Lors des entretiens, Monsieur C. a pris un rôle d'acteur dans sa prise en charge, soumettant des thèmes qu'il souhaitait travailler et pour lesquels il ressentait des difficultés (géographie mondiale et française, politique, histoire et monuments de la ville de Lyon). Cela lui a permis de s'impliquer encore davantage et surtout de ressentir un bénéfice au quotidien, lorsqu'il se promène dans la ville ou qu'il écoute les informations. Il a également su, à de nombreuses reprises, faire le lien entre sa pathologie et son ancienne profession de neurologue, rendant les sessions très intéressantes pour lui mais aussi pour les intervenants.

En outre, cette prise en soin a amené l'équipe à surveiller les éventuelles modifications comportementales du patient, comme une augmentation inquiétante de ses dons aux sans-abris, ou encore une nette baisse thymique en fin de première session permettant un réajustement médicamenteux rapide.

Au total, cette prise en charge a été très bien reçue par Monsieur C., qui s'est montré de plus en plus impliqué, demandeur et l'a amené à poursuivre un accompagnement orthophonique en ville, ce qu'il ne souhaitait pas en premier lieu en raison de son attachement à l'Hôpital. Sa formation de neurologue a été très enrichissante du fait de son regard unique sur sa pathologie en tenant compte de son passé de clinicien et de ses difficultés en tant que patient.

POSTERS

P-09

Apport des fluences non verbales dans les APP

Basaglia-Pappas, S.^{1,3}, Borg, C.^{1,2}, Laurent, B.¹, Lefebvre, L.³

¹CHU Nord Saint-Etienne, Neurologie CMRR neuropsychologie, 42270 Saint Priest-en-Jarez, ²Université Lyon 2, Laboratoire EMC (EA 3082), 69676 Bron, ³Université de Mons, Service de psychologie cognitive et neuropsychologie, 7000 Mons, Belgique

(sandrine.basaglia_pappas@chu-st-etienne.fr)

Mots Clés (max. 5) : langage, fluences, fonctions exécutives, aphasie progressive primaire, maladie d'Alzheimer

Objectifs. L'objectif principal de notre étude vise à mieux comprendre l'interrelation entre langage et fonctions exécutives dans les pathologies neurodégénératives, et notamment dans les aphasies progressives primaires (APP) et la maladie d'Alzheimer (MA), à partir des fluences verbales et non verbales, qui font appel aux fonctions exécutives (initiation, inhibition et de mémoire de travail).

Méthode. 70 patients ont été évalués, soit 25 MA au stade léger, 12 APP non fluents agrammatiques (APNFA), 13 APP sémantiques (AS) et 20 APP logopéniques (AL). Ils ont réalisé les épreuves de fluences verbales issues de la batterie GREMOTS (fluences d'actions, catégorielles et alphabétiques). 19 de ces patients (5 MA, 3 APNFA, 4 AS et 7 AL) ont également réalisé des fluences non verbales, graphiques (Ruff figurational fluency test). Des analyses inter-groupes ont été réalisées à partir d'un test non paramétrique, le Kruskal Wallis, ainsi que des études de corrélation, à l'aide du test de Spearman.

Résultats. Les analyses statistiques sur les fluences verbales ne montrent pas de différence significative, indiquant que les groupes réalisent des productions relativement similaires sur le plan quantitatif. Des différences émergent toutefois sur le plan qualitatif, en accord avec les données de la littérature. Les fluences d'actions sont préservées chez les patients MA ; les patients AS présentent comme classiquement un déficit massif des fluences catégorielles ; les patients APNFA montrent des fluences alphabétiques plus altérées que les fluences catégorielles ; enfin les patients AL présentent un déficit relativement homogène pour les trois types de fluences. Concernant les fluences graphiques, seuls les patients APNFA présentent des productions très déficitaires. Ces dernières sont préservées pour les groupes AS et AL et modérément altérées pour les MA. Le test de Spearman révèle des corrélations positives entre les fluences verbales et graphiques : pour les patients MA, les fluences catégorielles sont corrélées aux fluences graphiques ; pour les patients AL, les fluences catégorielles et alphabétiques sont corrélées aux fluences graphiques.

Conclusion. Cette étude analytique des fluences montre une dissociation, avec une altération des fluences verbales mais une relative préservation des fluences graphiques, sauf pour les patients APNFA qui présentent un déficit d'initiation majeur dans les deux modalités. Les fluences visuelles complètent donc utilement les verbales et apportent une information pertinente pour l'analyse de l'autonomie des APP si l'on considère qu'elles reflètent un fonctionnement exécutif préservé de l'hémisphère mineur. Elles pourraient compléter les bilans neuropsychologiques. Par ailleurs, les corrélations positives nous permettent d'envisager l'hypothèse selon laquelle les patients AL se rapprochent cliniquement des patients MA. Enfin, peu d'études existent sur les fluences d'actions et aucune dans les APP. Nous souhaitons poursuivre l'expérimentation en évaluant davantage de patients afin de constituer un groupe de référence pour cette pathologie.

POSTERS

P-10

CARACTERISATION IN VIVO DE LA CHARGE AMYLOÏDE PAR LA TEP AU 18F-FLORBETAPIR DANS LE SYNDROME D'APHASIE PROGRESSIVE PRIMAIRE.

Emilie Beaufils¹, Maria Jao Ribeiro², Emilie Vierron³, Johnny Vercouillie², Jean-Philippe Cottier², Vincent Camus^{1,2}, Karl Mondon^{1,2}, Denis Guilloteau^{2,3}, Caroline Hommet^{1,2}

¹ CMRR du Centre, CHRU de Tours; ² INSERM U 930 Imagerie et cerveau, Université François Rabelais de Tours; ³ CIC-IT INSERM 0806, Tours

(e.beaufils@chu-tours.fr)

Mots Clés (max. 5) : biomarqueur, aphasie progressive primaire, Alzheimer, TEP, amyloïde

Le syndrome d'aphasie progressive primaire (APP) est un syndrome clinique caractérisé par un déclin progressif des fonctions langagières. Diverses formes cliniques ont été décrites: l'aphasie progressive non fluente (APNF), l'aphasie sémantique (AS) et l'aphasie progressive logopénique (APL). Les études anatomo-pathologiques ont montré l'implication d'essentiellement 2 types de lésions : lésions associées aux dégénérescences lobaires fronto-temporales et lésions de type maladie d'Alzheimer (MA). La place des biomarqueurs en imagerie TEP avec marquage des plaques amyloïdes reste encore à définir dans cette forme clinique atypique.

Ce travail a donc pour objectif d'évaluer et de comparer la charge amyloïde en TEP au 18F-florbetapir chez 12 patients présentant une APP versus 11 patients présentant une forme typique de MA.

Les 12 patients APP étaient répartis cliniquement de la façon suivante : 3 AS, 5 APNF, 1 APL et 3 formes non classables. Huit patients APP sur 12 présentaient une TEP au florbetapir compatible avec une forme atypique de MA avec parmi-eux 1AS, 4APNF, 1LPA et 2 formes non classables.

Les 8 patients APP avec une TEP positive au florbetapir présentaient une charge amyloïde globale plus importante que les sujets MA. Cette différence était également observée dans toutes les régions d'intérêt excepté les régions temporales et cingulaires postérieures.

Cette première étude en TEP au florbetapir ne montre aucune concordance entre forme clinique d'APP et lésions neuropathologiques sous-jacentes. Aucun profil de fixation spécifique n'a été observé chez les sujets présentant une forme langagière de MA. Nos résultats suggèrent que les dépôts anormaux de plaques amyloïdes ne suffisent pas à eux seuls à expliquer l'hétérogénéité des présentations cliniques de la MA.

P-14

JUGEMENTS METACOGNITIFS SUR DES TACHES DE FLUENCE SEMANTIQUE DANS LA MALADIE D'ALZHEIMER.

Julie Bertrand ^{1,2}, Chris Moulin ², Olivier Rouaud ³, Sophie Guillemin ³, Céline Souchay ², Yannick Béjot ^{1,3}.

1 Unité de recherche EA4184, Centre d'épidémiologie de populations et de santé publique de Bourgogne (CEP), Côte d'or - Dijon

2 Laboratoire de Psychologie et NeuroCognition, LPNC UMR CNRS 5105, Université de Grenoble Alpes, Isère - Grenoble

3 Centre Mémoire Ressources et Recherche (CMRR), Hôpital François Mitterrand, Côte d'or - Dijon (juliebertrand21@gmail.com)

Mots clés : Maladie d'Alzheimer, Métacognition, Vieillesse, Fluences sémantiques.

Introduction.

La capacité à refléter sur ses propres performances cognitives s'appelle la métacognition. Avoir conscience de ses capacités et de ses troubles est essentiel dans le cadre d'une prise en charge. En effet dans le cas de la mémoire, il a déjà été montré que les patients n'ayant pas conscience de leurs difficultés, n'implémentent pas les stratégies mnésiques efficaces, ont des objectifs de réhabilitation irréalistes et ne bénéficient pas ou peu de la prise en charge qui leur ai proposée (Clare et al. 2000). Les personnes ayant la maladie d'Alzheimer sont souvent qualifiées d'anosognosiques (Migliorelli et al., 1995 ; Sevush et Leve, 1993). C'est pourquoi il est essentiel de connaître précisément la connaissance qu'ont les patients de leurs propres capacités cognitives, afin de mettre en place une méthode de réhabilitation efficace, permettant d'améliorer le quotidien du patient et des aidants. La connaissance qu'ont les patients Alzheimer de leurs capacités mnésiques a déjà été étudiée dans la littérature (Souchay et al., 2002 ; Moulin et al., 2000). Cependant, aucune étude à ce jour n'a explorée la connaissance qu'ont les patients de leurs performances sur des tâches de fluence sémantique. L'objectif de cette étude est donc de mesurer la connaissance qu'ont les patients de leurs déficits exécutifs sur des tâches de fluence sémantique. Ainsi, il est demandé aux participants d'estimer leurs performances futures (prédiction) et passées (postdiction) sur des tâches de fluences.

Méthode. Trente jeunes adultes, 20 personnes âgées et 10 patients Alzheimer ont été testés. Chaque participant devait en premier lieu, estimer le nombre de mots qu'ils pensaient pouvoir générer (prédiction) pour une catégorie sémantique donnée en une minute (animaux, couleurs ou fruits). Après avoir estimé cette performance, les participants réalisaient la tâche de fluence sémantique en donnant un maximum de mots appartenant à cette même catégorie en une minute. Juste après, les participants devaient estimer le nombre de mots qu'ils pensaient avoir généré (postdiction). Un feedback sur leur performance à la tâche de fluence et sur le nombre de répétition leur était ensuite donné. Après ce feedback, la tâche était renouvelée avec deux nouvelles catégories sémantiques, suivant toujours la même procédure expérimentale (prédiction - fluence - postdiction - feedback).

Résultats.

POSTERS

Concernant le nombre de mots générés, on observe un effet de groupe pour les trois catégories proposées (couleurs : $F(2,57) = 7.56$, $p = .001$ / fruits : $F(2,57) = 9.63$, $p = .000$ / animaux : $F(2,57) = 12.14$, $p = .000$). Les patients générant en moyenne un nombre inférieur de mots à chacune des tâches de fluence.

Les prédictions et postdictions à chacune des fluences diffèrent également de manière significative en fonction des groupes pour deux catégories de fluences (couleurs : $F(2,57) = 4.59$, $p = .014$ / animaux : $F(2,57) = 4.19$, $p = .020$). Cette différence se traduit par une prédiction et postdiction moins élevées pour les patients que pour les groupes des jeunes et des âgés. En d'autres termes, les patients prédisent et postprédisent générer moins de mots que les deux autres groupes. Un effet de phase est également observé dans les trois tâches de fluence. Les trois groupes changent tous leurs estimations en les revoquant à la hausse, après avoir été confronté à la tâche (couleurs : $F(1,57) = 15.05$, $p = .000$ / fruits : $F(1,57) = 18.23$, $p = .000$ / animaux : $F(1,57) = 17.3$, $p = .000$). Concernant la précision des estimations (estimation - performance réelle à la tâche de fluence en valeur absolue), on observe que les trois groupes sont plus précis dans leurs postdictions (après avoir réalisé la tâche) que dans leurs prédictions (avant la tâche) (couleurs : $F(1,57) = 13$, $p = .000$ / fruits : $F(1,57) = 16.91$, $p = .000$ / animaux : $F(1,57) = 36.82$, $p = .000$). Cependant, aucune différence n'est observée dans la précision des estimations entre les trois groupes, ce qui signifie que les trois groupes sont tous aussi précis quant à l'estimation de leurs performances.

Discussion.

Les premiers résultats observés montrent que les patients Alzheimer génèrent un nombre de mots significativement moindre sur les tâches de fluences, par rapport aux groupes des jeunes et des âgés (Cerhan et al., 2002 ; Gomez et al., 2006). Malgré l'altération de cette fluence, les patients estiment dès le début de la tâche, donner moins de mots que les jeunes et les âgés quand on les interroge sur leurs performances futures (prédiction) et passées (postdiction). De plus, les patients sont aussi précis que les deux autres groupes, et ce, dès le début de la tâche. Les patients estiment donc correctement leurs performances sur des tâches de fluence sémantique, malgré l'altération de cette capacité. Le deuxième résultat intéressant de cette étude est l'amélioration des précisions des estimations des patients du fait de la répétition de la tâche. Cette étude pourrait donc être le point de départ de nouvelles pistes de réhabilitations neuropsychologiques.

P-15

VOLTAGE GATED K⁺ CHANNELS ARE ASSOCIATED WITH 7-KETOCHOLESTEROL AND 24(S)-HYDROXYCHOLESTEROL INDUCED MITOCHONDRIAL DYSFUNCTION AND CELL DEATH

Maryem BEZINE.^{1,2}, Amira ZARROUK^{2,3}, Sonia MAATOUG¹, Thomas NURY², Rym BEN KHALIFA¹, Mohamed EL AYEB¹, Gérard LIZARD²

Université de Tunis El Manar-Institut Pasteur ; Laboratoire de Venins et Biomolécules Thérapeutiques (LVMT) Tunis, Tunisie ; ²Université de Bourgogne Franche Comté – Faculté des Sciences Gabriel, Laboratoire de Bio-PeroxiL, Biochimie du Peroxysome, Inflammation et Métabolisme Lipidique ; EA7270 / INSERM, Dijon, France; ³Université de Monastir . Faculté de Médecine, Laboratoire de Biochimie, LR12ES05 'Nutrition –Aliments Fonctionnels et Santé Vasculaire', Monastir, Tunisie. (bezzinmaryem@yahoo.fr)

Key words: voltage gated K⁺ channels, 7-k Ketocholesterol, 24(S)s-hydroxycholesterol, intracellular K⁺ concentration, Alzheimer's disease

Among the oxysterols, 7-ketocholesterol (7KC) and 24(S)-hydroxycholesterol (24S-OHC) have been shown to dramatically increase in Alzheimer's disease (AD) brains. Moreover, Potassium (K⁺) channels have been demonstrated to be a central element in the induction and the execution of apoptosis in particular in neuropathy such as AD. However, it is unclear i) whether this cytotoxic oxysterols modulate the intracellular K⁺ concentration [K⁺] and ii) whether this change may contribute to cell death processes. To explore these hypotheses, the [K⁺] in 158N murine oligodendrocytes cells upon treatment with 7KC and 24S-OHC at physiological concentrations (1-10 µg/mL, 24h), was analysed using the ratiometric approach employing the PBFI-AM fluorescence indicator and using the flam photometer method show that [K⁺] was significantly higher in ethanol-treated cells, compared to control, as well as in 7KC- and in 24S-OHC-treated cells compared to the corresponding vehicle control. To address the fundamental question of whether the increased [K⁺] promote cell death processes, 158N cells were pre-treated with, an universal Kv channel blocker, 4-Aminopyridine (4-AP) (2&4 mM, 1h) then associated or not with 7KC (1, 5 & 10 µg/mL, 24 h) or 24S-OHC (1, 5 & 10 µg/mL, 24 h). Cell adhesion, cell growth, mitochondrial dysfunction, membrane integrity and cell cycle distribution were evaluated by phase contrast microscopy and flow cytometry. Association of oxysterols with 4-AP strengthens loss of cell adhesion, inhibits cell growth and increases significantly the percent of cells with depolarized mitochondria and damaged cytoplasmic membrane. We also determined that the percentage of 158N cells in the sub-G1 peak was significantly enhanced after exposure to 4-AP. In conclusion, the lipotoxicity of 7KC and 24S-OHC is associated with increased [K⁺] suggesting impaired K⁺ clearance and provide evidence of a role for the voltage-gated [K⁺] channels in oxysterols-mediated oligodendrocyte cell death.

POSTERS

P-16

L'APPROCHE PSYCHO-CORPORELLE EN GERONTO-PSYCHIATRIE

Sylvie BARRET¹, Véronique MARTINEZ², Véronique BLETTERY³

Pôle de gériatrie-psycho, CHS Saint Jean de Dieu, 69008 LYON

¹ Psychologue, **Pôle de gériatrie-psycho, CHS Saint Jean de Dieu, 69008 LYON**

² Assistante de soins en gériatrie, Pôle de gériatrie-psycho, CHS Saint Jean de Dieu, 69008 LYON

³ Psychiatre, chef de pôle, Pôle de gériatrie-psycho, CHS Saint Jean de Dieu, 69008 LYON

Mail : veronique.blettery@arhm.fr

Mots clés : Gériatrie-psycho. Médiation. Psychocorporel. Thérapies non médicamenteuses.

En gériatrie-psycho, si certains patients parviennent à verbaliser leur souffrance, d'autres sont plus démunis, en particulier lorsqu'ils souffrent de pathologies neurodégénératives avec une expression verbale restreinte ou associées à des troubles du comportement d'allure psychiatrique avec une altération du lien à l'autre. Lorsque la souffrance vient se montrer plus que se dire, se posent rapidement les limites d'une approche strictement verbale.

Dans ce contexte, formées aux médiations sensorielles type Snoezelen, au toucher massage, à la réflexologie plantaire, nous avons travaillé la question des approches psychocorporelles auprès de sujets âgés, hospitalisés dans un contexte de crise psychiatrique. Dans les soins psycho-corporels, c'est le corps qui devient médiation ; cette approche peut convenir à des prises en charge individuelles mais peut également être proposée dans des prises en charge groupales.

A travers des vignettes cliniques de patients à différents stades de la maladie, l'assistante de soins en gériatrie et la psychologue de l'unité d'hospitalisation présenteront les différents enjeux de l'approche psychocorporelle. Il s'agit de penser une grille de lecture des postures, attitudes et comportements non verbaux porteurs de sens, et spécifiques d'une expression symptomatique de la souffrance en lien avec l'avancée en âge. Il s'agit également d'élaborer des outils thérapeutiques fondés sur des approches non médicamenteuses, non verbales, permettant d'accéder aux vécus psychiques qui s'inscrivent dans le corps.

P-17

Réhabilitation multidisciplinaire pour patients MCI ou stade léger d'une DTA

Dr Florence Bonté

Géiatre

Hôpital de Jour de Réadaptation mémoire et Fragilités

Fondation hospitalière Sainte Marie

Centre paris Sud

167 rue Raymond Losserand

75014 Paris, France

Résumé :

Nous rapportons ici les bénéfices observés d'un programme de réadaptation multidisciplinaire destiné aux patients MCI ou atteints d'une démence à un stade très léger, composé d'un groupe de 6 patients ; 3 hommes et 3 femmes, d'âge moyen 77 ans [61-87], autonomes (IADL 8/32 et ADL à 6/6). A l'inclusion, le MMSE moyen est à 27/30, le RL RI 16 est pathologique pour 4 patients /6, la GDS à 7/30 indique une forte probabilité de dépression, la BREF est normale =17/18, le TMTA était normal mais le B très allongé, la qualité de vie plutôt bonne avec qol-AD à 36/52, les objectifs en terme de réadaptation sont établis à l'aide du MCRO. Ce programme standardisé et reproductible, construit à partir des résultats positifs établis par l'evidence based medecine et notre propre expérience de réhabilitation en hôpital de Jour, comporte 4 séances individuelles initiales puis 2 séances collectives de 2h30 par semaine pendant 10 semaines, puis à nouveau 1 séance individuelle de bilan. Les séances construites à partir des enseignements de l'éducation thérapeutique ont pour objectif l'acquisition ou le développement de techniques et stratégies d'optimisation de ses capacités cognitives, et physiques. La gestion du stress, et l'amélioration des capacités attentionnelles sont également travaillées en utilisant des médiations artistiques ou corporelles. Des exercices pratiques, des actions éducatives ciblées, des séances d'entraînement cognitif centrées sur les demandes formulées par les patients eux-mêmes, sont ainsi traitées à chaque séance. L'efficacité est mesurée par des tests effectués avant et après l'intervention.

Les aidants bénéficient d'un programme d'éducation thérapeutique spécifique.

Les résultats montrent une satisfaction globale très élevée, une ouverture sur des activités de rééducation /réadaptation plus spécifiques pratiquées en Centre de Réadaptation ainsi qu'une amélioration des compétences ressenties. Enfin la prise en charge des aidants permet à chacun de développer de nouvelles compétences d'accompagnement

POSTERS

P-18

Effets différentiels du traitement émotionnel dans les troubles bipolaires et démences fronto-temporales

Borg, C.^{1,2}, Boutoleau-Bretonnière, C.³, Thomas-Antérion, C.², Evrard, C.³, Rocher, L.³, & Moret-Tatay, C.⁴

¹CHU Nord Saint-Etienne, Neurologie CMRR neuropsychologie, 42270 Saint Priest-en-Jarez, ²Université Lyon 2, Laboratoire EMC (EA 3082), 69676 Bron, ³Neurologie, CHU Nantes, CMRR Laennec, 44093 Nantes, ⁴Université Catholique de Valencia San Vicente Martir, Espagne

(*celine.borg@chu-st-etienne.fr*)

Mots Clés (max. 5) : Emotion; Interference; Test de Stroop; Trouble bipolaire; Démence fronto-temporale

Objectifs. L'interférence résulte du coût attentionnel provoqué par l'activation simultanée de deux processus cognitifs. Les aspects émotionnels de l'interférence sont explorés ici par le test de Stroop émotionnel qui évalue le coût attentionnel généré par le traitement de stimuli de valence émotionnelle en comparaison à des stimuli neutres. Une dérégulation du traitement émotionnel pourrait être observée dans les troubles bipolaires (TB) et démences fronto-temporales. L'exploration comparative de l'interférence permettrait de mieux différencier ou bien de rapprocher ces pathologies. Méthode. Des patients souffrant de TB en phase euthymique (N = 13), d'une DFT (n = 20) et des personnes en bonne santé (n = 13), appariés en âge, ont été soumis à un test de Stroop émotionnel et les performances entre ces trois groupes ont été comparées. Des mots neutres, positifs, négatifs et imprimés en 4 couleurs différentes, ont été utilisés. Résultats. Les patients TB et DFT étaient plus lents que les contrôles pour les conditions neutre, positive et négative. Néanmoins, un biais émotionnel spécifique est ressorti en analyse intra-sujets : les patients DFT ont montré qu'ils étaient plus lents pour les conditions positives et négatives par rapport à la condition neutre. En outre, une analyse d'ajustement ex-gaussienne a montré que les patients DFT était plus lents pour les stimuli émotionnels. Conclusions. L'augmentation de l'interférence au test de Stroop émotionnel pourrait être un marqueur de vulnérabilité intéressant à considérer dans la DFT.

P-19

Influence du traitement émotionnel sur le processus d'alternance entre tâches dans la maladie d'Alzheimer et le vieillissement normal

Borg, C.^{1,2}, Bedoin, N.², Bessaoudi, S.², & Moulay ; H.²

¹CHU Nord Saint-Etienne, Neurologie CMRR neuropsychologie, 42270 Saint Priest-en-Jarez, ²Université Lyon 2, Laboratoire EMC (EA 3082), 69676 Bron

(celine.borg@chu-st-etienne.fr)

Mots Clés (max. 5) : Fonctions exécutives, Inhibition, Alternance, Emotion, Maladie d'Alzheimer

Objectifs. L'objectif principal était de tester les effets du vieillissement normal et de la maladie d'Alzheimer (MA) sur les fonctions exécutives. Pour cela, deux expériences ont été développées : une première présentant du matériel neutre, une deuxième du matériel avec une connotation émotionnelle. **Méthode.** Quarante-huit jeunes adultes, 14 patients souffrant de MA, 7 présentant un MCI amnésique et 12 personnes âgées saines, appariés en âge, ont été testés. Ils ont réalisé deux expériences d'alternance entre tâches permettant d'étudier plusieurs mécanismes sous-jacents (inhibition de règle, levée d'inhibition, articulation de mécanismes de changement/répétition de tâche et de touche). Dans la première expérience, deux dessins étaient présentés sur un écran d'ordinateur. Les sujets devaient alterner entre deux tâches en indiquant la position des dessins selon qu'il représentait un animal ou qu'ils étaient dessinés en couleur. Une deuxième expérience mettait en jeu les mêmes mécanismes mais cette fois le matériel utilisé correspondait à des expressions faciales. Les sujets devaient prendre une décision selon le genre ou l'expression émotionnelle correspondant au visage présenté. **Résultats.** Les données confirment un dysfonctionnement exécutif plus prononcé dans la MA que dans le vieillissement normal. Par ailleurs, les résultats valident un effet du contenu émotionnel des stimuli sur certains processus comme l'alternance et l'inhibition de règle : les performances sous-tendant l'inhibition étaient meilleures en situation émotionnelle chez les jeunes adultes, mais significativement abaissées dans la MA. Celles sous-tendant la flexibilité étaient améliorées en contexte émotionnel chez les personnes âgées et dans la MA. Enfin, l'émotion a un effet bénéfique sur le processus de levée d'inhibition dans la MA. **Conclusions.** Les résultats confirment un profil dysexécutif dans la MA. Par ailleurs, la méthodologie utilisée ici nous renseigne plus précisément sur la nature du dysfonctionnement exécutif dans le vieillissement normal et la MA selon qu'un matériel émotionnel soit présenté ou pas.

POSTERS

P-20

DÉMENCE A CORPS DE LEWY AU STADE PRECOCE ET VISUOPERCEPTION : ETUDE EN IRM FONCTIONNELLE.

Eléna Chabran¹, Daniel Roquet¹, Daniel Gounot¹, Frédéric Blanc^{1,2}

¹ ICube, UMR 7357, CNRS, Université de Strasbourg, Fédération de médecine translationnelle de Strasbourg, Strasbourg, France

² Hôpitaux Universitaires, CMRR (Centre Mémoire de Ressources et de Recherche), Départements de Gériatrie et Neurologie, Strasbourg, France

(f.blanc@unistra.fr)

Mots Clés : démence à corps de Lewy – maladie d'Alzheimer - visuoperception – IRMf – réseaux fonctionnels.

Introduction : Seconde pathologie neurodégénérative cognitive la plus fréquente, la démence à corps de Lewy (DCL) reste pourtant fortement sous-diagnostiquée du fait de sa proximité avec la maladie d'Alzheimer (MA), notamment au stade précoce (stade MCI ou prodromal et démence légère). Différentes études indiquent que les fonctions visuoperceptives sont plus déficitaires dans la DCL que dans la MA à ce stade. Cette étude a pour objectif de comparer les activations cérébrales en IRM fonctionnelle chez des sujets DCL et MA au stade précoce et des témoins, lors de la réalisation d'une tâche visuoperceptive.

Patients et méthode : Les participants à l'étude ont été recrutés au sein du CMRR de Strasbourg et répartis en 3 groupes sur la base des critères de Dubois (MA) et de McKeith (DCL), appariés en âge et sexe (DCL) : DCL précoce (n=61 ; âge=70±9), MA précoce (n=37 ; âge=73±10), sujets sains âgés (n=24 ; âge=65±9). Tous les sujets ont bénéficié d'échelles comportementales (hallucinations, délire, dépression, fluctuations), d'un examen clinique complet, d'un examen neuropsychologique détaillé (testant les fonctions mnésiques, attentionnelles, exécutives, langagières et visuoperceptives) et d'échelles fonctionnelles (IADL, ADL). Les participants ont également effectué un examen IRM complet pour acquérir notamment des images morphologiques, des images fonctionnelles au repos, et des images fonctionnelles liées à une tâche visuoperceptive (tâche des lettres fragmentées, issue de la batterie *Visual Object and Space Perception test*). Les images fonctionnelles feront l'objet d'une analyse en composantes indépendantes (ICA) de groupe, de manière à comparer les réseaux cérébraux activés dans les différentes conditions (repos et tâche visuoperceptive), pour les différents groupes de sujets.

Discussion : L'étude visera à déterminer si parmi les activations visuelles des patients DCL, certaines composantes pourraient être manquantes ou moins actives que chez les sujets MA ou témoins. Les résultats complets seront présentés lors du congrès.

POSTERS

P-21

ETUDE QUALI-QUANTITATIVE DE LA PLAINTÉ COGNITIVE: LIENS AVEC COGNITION, NEUROIMAGERIE ET CONSULTATION EN CENTRE MEMOIRE.

Renaud La Joie^{1,2,3,4}, Audrey Perrotin^{1,2,3,4}, Florence Pasquier^{5,6}, Stéphanie Egret^{1,2,3,4}, Florence Mézenge^{1,2,3,4}, Béatrice Desgranges^{1,2,3,4}, Vincent de La Sayette^{1,2,3,7}, Gaël Chételat^{1,2,3,4}

¹ Inserm, U1077, Caen; ² Université de Caen Normandie, UMR-S1077, Caen; ³ Ecole Pratique des Hautes Etudes, UMR-S1077, Caen; ⁴ Centre Hospitalier Universitaire, UMR-S1077, Caen ; ⁵ Université Lille Nord de France, Lille; ⁶ Centre Hospitalier Régional Universitaire, Service de Neurologie, Lille; ⁷ Centre Hospitalier Universitaire, service de Neurologie, Caen

renaud.lajoie@gmail.com

Mots Clés (max. 5) : plainte cognitive, Mild Cognitive Impairment, orientation, TEP, beta-amyloïde.

La présence d'un déclin cognitif subjectif (*Subjective Cognitive Decline*, SCD) ressenti par le patient pourrait constituer un signe précoce de la maladie d'Alzheimer (MA). Cependant, la plainte cognitive du sujet âgé est multifactorielle et protéiforme, et le potentiel (sous)type de plainte associé avec les stades précoces de la MA n'est pas encore caractérisé. Nous avons étudié 3 groupes d'individus : 1) des sujets âgés sains (SAS, n=61) recrutés dans la communauté ; 2) des patients recrutés en consultation mémoire présentant un SCD mais ayant des performances cognitives dans les normes (SCD, n= 29) ; 3) des patients recrutés en consultation mémoire remplissant les critères de *Mild Cognitive Impairment* (MCI, n=73). Les participants ont complété la *Cognitive Difficulties Scale* (CDS), échelle d'autoévaluation des difficultés cognitives en 39 items cotés en 5 points. Dans un premier temps des comparaisons de groupes ont été effectuées item par item pour identifier ceux liés au fait de consulter un centre mémoire (SAS<SCD) et/ou à la présence de troubles cognitifs (SCD<MCI). Dans un second temps, une analyse factorielle exploratoire a été menée pour mettre en évidence les principales dimensions de la plainte. Les participants ont également bénéficié d'une évaluation cognitive, et pour la plupart d'entre eux, d'un examen TEP-Florbetapir. Les patients SCD et MCI présentaient une plainte comparable, principalement portée sur les items mnésiques et attentionnels. Un seul item (« j'oublie quel jour de la semaine nous sommes ») distinguait les patients SCD et MCI ($p < 10^{-5}$) ; chez ces derniers, la désorientation subjective est associée à de moindre performances mnésiques et à davantage de dépôts A β . L'analyse factorielle a montré que la plainte dépendait de la présence d'A β : chez les patients MCI Florbetapir-négatifs, la plainte était assez globale, portant à la fois sur l'attention et la mémoire alors que les patients Florbetapir-positifs rapportaient des difficultés principalement mnésiques. L'étude approfondie des difficultés cognitives rapportées par les patients permet d'identifier des éléments associés à l'état cognitif et à la présence d'A β .

POSTERS

P-22

EFFECT OF OLEIC ACID AND ITS TRANS ISOMER ON OXIDATIVE STRESS, LIPID CONTENT AND LIPID PROFILE IN MICROGLIAL BV-2 CELLS

Meryam DEBBABI^{1, 2*}, **Thomas NURY**², **Stéphane GREGOIR**³, **Lionel BRETILLON**³, **Mohamed HAMMAMI**¹, **Gérard LIZARD**²

¹ *Lab. Biochimie - LR12ES05 'Nutrition, Aliments Fonctionnelle et Maladies Vasculaires', Univ. Monastir, Tunisie;* ² *'Biochimie du Peroxysome, Inflammation et Métabolisme Lipidique' (EA 7270) / Univ. Bourgogne Franche Comté / INSERM, Dijon, France;* ³ *CNRS, UMR6265 Centre des Sciences du Goût et de l'Alimentation, Dijon, France.*

Correspondence: debbabi.meryam55@gmail.com

Key Word: BV-2 cells, oleic acid, elaidic acid, lipid droplets

Oleic acid (OA, C18:1 cis n-9) is the major component of olive oil. Its trans isomer elaidic acid (EA, C18:1 trans n-9) is an industrial product resulting from the hydrogenation of OA. These two fatty acids (FA) cross the blood brain barrier, and EA can be found at enhanced concentrations in the plasma and red blood cells of demented patients. So, these FA could be potentially able to modify the biological activity of nerve cells. To evaluate this hypothesis, OA and EA biological activities were studied by focusing on their impacts on cell viability, lipid droplets formation and lipid profile in microglial murine BV-2 cells. OA and EA were used at physiological concentrations: 105, 210 and 280 μ M. After 24 h of treatment, OA and EA slightly affect cell viability. The evaluation of the effects of OA and EA on oxidative stress was determined by flow cytometry to measure the whole intracellular production of superoxide anion with dihydroethidium. The effect on lipid droplets formation was determined by Masson's trichrome and Oil Red O (ORO) stainings by using biochemical and microscopical methods, and with Nile Red with the use of flow cytometric analyses to distinguish between neutral and polar lipids. For lipid profile determination, the total lipids were extracted and used for FA profile by gas chromatography. Under treatment with OA, a significant increase of ROS was only observed at 280 μ M; with EA, whatever the concentrations considered, no increase of ROS production was observed. All the used methods to determine the effects on lipid accumulation shows an important accumulation of lipid droplets in the presence of OA and EA at 105, 210 and 280 μ M. Regarding the lipid profile; important differences were observed between OA and EA. In EA-treated cells, comparatively to control cells, a decrease of FA was detected whereas in OA-treated cells an increased of FA was rather observed. In addition, in the presence of OA, total n-3 FA were increased whereas they were decreased with EA. The ratio AGPI n-3 / AGPI n-6 was decreased with EA, and unchanged with OA. In BV-2 cells, our data demonstrate that both OA and EA promote the accumulation of lipid droplets and modify FA profiles. The impact of this process on oxidative stress and inflammation, which play key roles in neurodegeneration, remains to be determined.

POSTERS

P-23

PATIENTS SOUFFRANT DE LA MALADIE D'ALZHEIMER EN FRANCE : RÉSULTATS CLINIQUES A 36 MOIS ISSUS DE L'ÉTUDE OBSERVATIONNELLE GERAS

Bruno Vellas¹, Sandrine Andrieu², Florence Chartier³, Catherine Reed⁴, Jérémie Lebec⁵, Walter Deberdt⁶

¹Gérontopôle, CHU de Toulouse, INSERM, Toulouse, France ; ²INSERM, Toulouse, France ; ³Eli Lilly and Company, Neuilly-sur-Seine, France ; ⁴Eli Lilly and Company, Lilly Research Centre, Windlesham, Royaume-Uni ; ⁵Eli Lilly and Company, Bad Homburg, Allemagne ; ⁶LIRAES, Université Paris Descartes, Paris, France ; ⁶Eli Lilly Benelux N. V., Bruxelles, Belgique

(Auteur correspondant et adresse électronique : Walter Deberdt : deberdt_walter@lilly.com)

Mots clés : Maladie d'Alzheimer ; étude observationnelle ; résultats cliniques ; France

Contexte : GERAS est une étude prospective et observationnelle de patients hors institution visant à estimer les coûts associés à la maladie d'Alzheimer (MA) en Europe. Cette analyse a évalué les résultats cliniques sur 36 mois en France.

Méthodes : Des patients âgés de ≥ 55 ans avec un diagnostic de MA probable et un score MMSE ≤ 26 ont été stratifiés dans des groupes de MA légère (MMSE 21-26), modérée (15-20) et moyennement grave/grave (<15) à la visite d'entrée. Les symptômes cognitifs (MMSE), fonctionnels (ADCS-ADL), comportementaux et psychologiques du patient (NPI-12) et les schémas thérapeutiques ont été évalués sur 36 mois.

Résultats : 419 patients ont été recrutés dans 33 centres (n=138, 136 et 145 ayant MA légère, modérée et moyennement grave/grave, resp.). L'âge moyen (ET) était de 79,4 (6,8) ans ; 261 patients (62,3%) étaient des femmes. Dans les groupes de MA légère, modérée et moyennement grave/grave, resp. 58 (42,0%), 73 (53,7%) et 119 (82,1%) patients ont arrêté, parmi lesquels 10 (17,2%), 15 (20,5%) et 23 (19,3%) sont décédés et 22 (37,9%), 39 (53,4%) et 61 (51,3%) ont été institutionnalisés. Les changements (estimation moyenne des moindres carrés avec un intervalle de confiance à 95 % provenant de l'analyse d'un modèle mixte pour mesures répétées) entre la visite d'entrée et à 36 mois étaient de -6,6 (-7,6;-5,5), -6,6 (-7,8;-5,5) et -6,2 (-7,8;-4,7) pour le MMSE ; -16,5 (-19,8;-13,1), -21,7 (-25,5;-17,9) et -21,8 (-27,2;-16,3) pour le ADCS-ADL ; et 4,7 (1,8;7,6), 9,2 (6,0;12,3) et 8,2 (3,5;12,9) pour le NPI-12. La majorité des patients (68,4%) ont continué le traitement pour la MA qu'ils recevaient lors de la référence : inhibiteur de l'acétylcholinestérase (IACHÉ) uniquement, 56,6 % ; mémantine uniquement, 10,3 % ; les deux, 22,4 %. Les principales raisons de modification du traitement de la MA sur 36 mois étaient l'ajout de mémantine à un IACHÉ, le passage d'un IACHÉ à la mémantine ou l'initiation d'un IACHÉ.

Conclusions : GERAS fournit une vue complète de la progression de la MA en fonction de la gravité de la maladie chez des patients en France.

P-24

PRESENTATION DU PARCOURS SPECIFIQUE EN HOPITAL DE JOUR POUR LES PATIENTS PRESENTANT UNE ATROPHIE CORTICALE POSTERIEURE

Floriane Delphin-Combe¹, Charlotte Maheut¹, Claire Gentil¹, Patricia Gragez¹, Marie Hélène Coste¹, Pierre Krolak-Salmon^{1,2}

¹. Centre Mémoire de Ressources et de Recherche de Lyon, Institut du Vieillissement, Hôpital des Charpennes, Hospices Civils de Lyon

². Université Claude Bernard Lyon 1, INSERM U1028, CNRS UMR5292, Centre des Neurosciences de Lyon, France, Université Lyon 1, France

Mots Clés (max. 5) : Atrophie Corticale Postérieure, Prise en soins, Réhabilitation cognitive.

L'atrophie corticale postérieure (ACP) est un syndrome clinico-radiologique d'origine neurodégénérative se caractérisant cliniquement par une altération progressive des fonctions visuelles supérieures au premier plan. Bien que l'étiologie soit fréquemment attribuée à des lésions de type Alzheimer, les propositions de prise en soins dans des groupes de patients présentant une "forme classique" de maladie d'Alzheimer sont inadaptées.

L'objectif est de présenter la prise en soins spécifique proposée aux patients présentant une ACP à l'hôpital de jour de l'hôpital des Charpennes. Elle repose sur une équipe multidisciplinaire : ergothérapeute, psychomotricienne, orthophoniste, psychologue, neuropsychologue, gériatre. Le programme est individualisé à partir d'une première journée de bilan d'évaluation. Les patients bénéficient d'une session de 12 à 24 séances, une demi-journée par semaine. Douze patients ont été suivis entre 2013 et 2016. L'âge moyen était relativement jeune (69.7 ± 10.5 ; min = 56 ans, max = 89 ans). La majorité des patients présentait des troubles neurocognitifs majeurs (MMSE = 20.6 ± 5), la perte d'autonomie dans cette pathologie étant très rapide en raison de la prédominance du syndrome apraxique et du retentissement fonctionnel de l'atteinte neurovisuelle. L'étiologie était dans 9 cas sur 12 une maladie d'Alzheimer confirmée par les biomarqueurs du liquide céphalo-rachidien, 1 cas de maladie à corps de Lewy et 2 étiologies inconnues (refus de la ponction lombaire).

Les objectifs de la session étaient ciblés avec le patient et sa famille à partir des besoins dans la vie quotidienne. La prise en soins, individuelle ou groupale en fonction des intervenants et des caractéristiques des patients, reposait sur la mise en place de stratégies de facilitation, de compensation et de substitution en s'appuyant sur les capacités préservées, un entraînement écologique et l'adaptation de l'environnement. Un travail d'acceptation et d'adaptation des aides externes était réalisé. Des séances de psycho-éducation jalonnaient les sessions.

La prise en soins était souvent mise en difficultés par les troubles mnésiques surajoutés mais l'apprentissage de nouvelles stratégies restaient possible grâce à la répétition et l'apprentissage sans erreur. Bien que la validation de ce type de programme soit rendue difficile en raison des objectifs individualisés et de l'évolution de la maladie, un bénéfice a été observable qualitativement pour les patients et leur entourage. Ce type de parcours individualisé en fonction du déficit focalisé devrait être soutenu et généralisé sur l'ensemble du territoire.

P-25

IMPACT D'UNE FORMATION SUR LES REPRESENTATIONS DE LA DEMENCE ET D'ALZHEIMER CHEZ LES TRAVAILLEURS EN EHPAD

Stéphane Sanchez^{1,2,*}, Aurélie Gallin³, Murielle Stefanuto³, Sylvie Treffel³, Philippe Denormandie^{1,3}

¹ Institut du Bien Vieillir, Paris; ² Hôpitaux Champagne sud, Aube, Troyes; ³ Groupe Korian, Paris;

*sanchez-stephane@hotmail.fr

Mots Clés : Maladie d'Alzheimer, Formation, Représentations, Soignants

Introduction : la formation pourrait être un levier pour améliorer la qualité des soins aux résidents déments en EHPAD en modifiant la partie accessible des représentations sociales. En effet, au-delà d'une simple évaluation des connaissances acquises à l'issue du processus de formation, une modification des représentations sociales pourrait être révélatrice d'une véritable appropriation du contenu apporté par la formation. L'objectif de notre étude était d'évaluer l'impact d'une formation sur les représentations de la « *démence* » et de la maladie d'« *Alzheimer* » chez des soignants en EHPAD. **Matériel et Méthode :** Étude descriptive qualitative sur un ensemble d'établissements sélectionnés portant sur l'évaluation de la perception. Six EHPAD volontaires ont participé à ce programme de recherche. Le but était de tester un processus de formation en utilisant des contenus associés à des méthodes pédagogiques et répondant à un thème précis et à un objectif. L'objectif de la formation était de « Savoir accompagner les résidents désorientés en EHPAD en ciblant les outils de communication facilitant une relation de soin adaptée à chaque personne atteinte de troubles démentiels ». **Résultats :** La population d'étude comprenait au temps R1 :152 résidents et 88 salariés dans le groupe F et 155 résidents et 127 salariés dans le groupe contrôle. A l'issue de la formation F, la probabilité d'associer le mot inducteur Alzheimer à la maladie est diminuée de façon significative. Ces résultats ne sont pas retrouvés pour les autres groupes et ne perdurent pas au temps de recueil R3. A l'issue de la formation F, la probabilité d'associer le mot inducteur *Démence* à la désorientation est plus importante. Au contraire, la probabilité d'associer le mot inducteur *Démence* à la maladie diminue. **Conclusion :** Contrairement au groupe contrôle qui ne montre aucune différence quel que soit le recueil, le processus de formation F permet de faire évoluer les représentations. Si les représentations des salariés ne sont pas modifiées par la formation sur le long terme, elles sont aujourd'hui essentielles pour mieux comprendre les mécanismes et les interactions soignants-soignés.

EFFETS CELLULAIRES DES ANTICORPS ANTI-RECEPTEURS N-METHYL-D-ASPARTATE DANS UN MODELE IN VIVO MURIN DE SYNAPTOPATHIE

Aude Chefdeville^{1,2}, Chloé Bost^{1,2}, Marie-Eve Mayeur¹, Serge Marty³, Gael Malleret⁴, Véronique Rogemond^{1,5}, Olivier Pascual¹, Jérôme Honnorat^{1,2,5}, Virginie Desestret^{1,2,6}

¹ Institut NeuroMyoGène, Équipe Synaptopathies et Autoanticorps (SynatAc) INSERM U1217 / UMR CNRS 5310, Lyon; ² Université de Lyon; ³ Institut de Biologie de L'École Normale Supérieure, INSERM U1024 CNRS UMR8197; ⁴ Centre de Recherche en Neurosciences de Lyon, INSERM U1028 CNRS UMR 5292; ⁵ Centre de Référence des Syndromes Neurologiques Paranéoplasiques, Hôpital P. Wertheimer, Hospices Civils de Lyon; ⁶ Service de Neurologie D, Hôpital P. Wertheimer, Hospices Civils de Lyon. (virginie.desestret@chu-lyon.fr)

Mots Clés : récepteurs NMDA, synaptopathie, autoanticorps, microglie, morphologie synaptique

Au cours de la MA, les oligomères d'Aβ exercent une toxicité synaptique. Cette "synaptotoxicité" est complexe et aboutit à une diminution de la transmission glutamatergique secondaire à une baisse de l'expression des récepteurs NMDA (NMDAR), liée à une déplétion synaptique de leur partenaire, l'EphB2 [1]. L'encéphalite à anticorps anti-NMDAR est une maladie auto-immune se manifestant par des troubles neuropsychiatriques, notamment des troubles mnésiques hippocampiques. Les autoanticorps des patients sont dirigés contre la sous-unité GluN1 du NMDAR et altèrent spécifiquement le trafic des récepteurs en bloquant leur interaction avec l'EphB2 [2]. Dans ce travail, ces anticorps pathogènes sont utilisés expérimentalement dans un modèle in vivo pour comprendre les effets cellulaires de ce blocage spécifique des NMDAR. Les anticorps de patients ou contrôles sont infusés par mini-pompe osmotique pendant 7 jours dans les hippocampes de souris. L'exposition aux anticorps anti-NMDAR cause un déficit mnésique mis en évidence par un test de conditionnement de peur. Les NMDAR étant impliqués dans les processus de plasticité synaptique, leur dysfonctionnement est susceptible de causer une altération de la morphologie des épines dendritiques et une perte neuronale qui ont été étudiées par microscopie électronique. L'exposition aux anti-NMDAR n'altère pas la hauteur du *stratum pyramidale*, ni la densité neuronale ou synaptique mais augmente la proportion d'épines dendritiques sessiles dans les neurones pyramidaux du CA1. Cette altération morphologique est caractérisée par méthode de Golgi. Toujours pour mieux comprendre les conséquences cellulaires du blocage des NMDAR, l'activation des cellules microgliales, potentiellement impliquées dans la régulation synaptique [3] et activées dans la maladie d'Alzheimer, a été étudiée par immunohistochimie. Il existe une activation microgliale particulière dans l'hippocampe des souris exposées aux anticorps anti-NMDAR. Cette activation gliale singulière est susceptible de participer aux altérations synaptiques induites par le blocage sélectif des NMDAR par les autoanticorps pathogènes.

[1] Cisse et al., (2011). Nature 469(7328): 47-52. [2] Mikasova et al. (2012). Brain. 135(5) : 1606-1621. [4] Paolicelli et al. (2014). Front Cell Neurosci. 2014 May 13;8:129

POSTERS

P-27

CARACTERISATION PHENOTYPIQUE ET FONCTIONNELLE DES POLYNUCLEAIRES NEUTROPHILES AU COURS DE LA MALADIE D'ALZHEIMER

Yuan Dong^{1,2}, Julien Lagarde³, Hélène Corne³, Yannick Chantran^{1,2}, Pierre Aucouturier^{1,2}, Guillaume Doroth  e², Marie Sarazin³, Carole Elbim³

¹Sorbonne Universités, UPMC Univ Paris 06, Paris, France ; ²INSERM, Centre de Recherche Saint-Antoine, UMR-S 938, Paris, France ; ³AP-HP, Hôpital Saint-Anne, Unité de neurologie de la mémoire et du langage, Paris, France

(DONG Yuan yuan.dong@inserm.fr)

Mots Clés : Maladie d'Alzheimer, polynucléaires neutrophiles, inflammation systémique, évolution de la maladie

Des données récentes supportent le rôle prépondérant des réponses immunitaires innées et adaptatives au cours de la Maladie d'Alzheimer (MA), et les processus inflammatoires ont notamment été impliqués dans la progression de la maladie. Les polynucléaires neutrophiles (PN) constituent des composants clés de la réponse immunitaire innée. Bien que les PN jouent un rôle majeur dans la défense de l'hôte contre les agents étrangers, ils peuvent également conduire, en cas de stimulation excessive et/ou inappropriée, à l'établissement d'un stress oxydant et à la survenue de lésions tissulaires majeures. Une étude récente a rapport   les effets bénéfiques d'une déplétion des PN dans des modèles murins suggèrent l'impact de ces cellules au cours de la progression de la maladie. L'objectif de notre travail a été de déterminer les modifications phénotypiques et fonctionnelles des PN à différents stades de la maladie.

Un groupe de patients sporadiques au stade de MA précoce (MMSE>20 ; n=20) a été comparé à un groupe de patients au stade de MA sévère (MMSE<20 ; n=20) et à un groupe témoin apparié en âge (n=20). Nous avons évalué par cytométrie en flux l'expression des molécules d'adhérence, la migration, l'explosion oxydative, et l'apoptose des PN. De façon originale, cette étude a été réalisée dans des conditions de sang total afin d'éviter tout artéfact lié à l'isolement des PN.

Nous observons chez les patients MA au stade tardif en comparaison avec les témoins et les patients au stade précoce une diminution de la migration, une augmentation de l'explosion oxydative et une augmentation de l'apoptose spontanée associée à une diminution de la survie des PN en réponse à des agents anti-apoptotiques.

La production excessive de FRO par les PN pourrait participer à l'inflammation chronique rapportée au cours de la MA et en conséquence à l'aggravation des désordres neurologiques. Elle pourrait également intervenir dans l'apoptose accrue

des PN qui associée à la diminution de la migration des PN pourrait jouer un rôle dans la survenue des infections bactériennes et fongiques chez les patients.

POSTERS

P-28

CARACTERISATION PHENOTYPIQUE ET FONCTIONNELLE DES POLYNUCLEAIRES NEUTROPHILES AU COURS DE LA MALADIE D'ALZHEIMER

Yuan Dong^{1,2}, Julien Lagarde³, Hélène Corne³, Yannick Chantran^{1,2}, Pierre Aucouturier^{1,2}, Guillaume Doroth  e², Marie Sarazin³, Carole Elbim³

¹Sorbonne Universités, UPMC Univ Paris 06, Paris, France ; ²INSERM, Centre de Recherche Saint-Antoine, UMR-S 938, Paris, France ; ³AP-HP, Hôpital Saint-Anne, Unité de neurologie de la mémoire et du langage, Paris, France

(DONG Yuan yuan.dong@inserm.fr)

Mots Clés : Maladie d'Alzheimer, polynucléaires neutrophiles, inflammation systémique, évolution de la maladie

Des données récentes supportent le rôle prépondérant des réponses immunitaires innées et adaptatives au cours de la Maladie d'Alzheimer (MA), et les processus inflammatoires ont notamment été impliqués dans la progression de la maladie. Les polynucléaires neutrophiles (PN) constituent des composants clés de la réponse immunitaire innée. Bien que les PN jouent un rôle majeur dans la défense de l'hôte contre les agents étrangers, ils peuvent également conduire, en cas de stimulation excessive et/ou inappropriée, à l'établissement d'un stress oxydant et à la survenue de lésions tissulaires majeures. Une étude récente a rapport   les effets bénéfiques d'une déplétion des PN dans des modèles murins suggèrent l'impact de ces cellules au cours de la progression de la maladie. L'objectif de notre travail a été de déterminer les modifications phénotypiques et fonctionnelles des PN à différents stades de la maladie.

Un groupe de patients sporadiques au stade de MA précoce (MMSE>20 ; n=20) a été comparé à un groupe de patients au stade de MA sévère (MMSE<20 ; n=20) et à un groupe témoin apparié en âge (n=20). Nous avons évalué par cytométrie en flux l'expression des molécules d'adhérence, la migration, l'explosion oxydative, et l'apoptose des PN. De façon originale, cette étude a été réalisée dans des conditions de sang total afin d'éviter tout artéfact lié à l'isolement des PN.

Nous observons chez les patients MA au stade tardif en comparaison avec les témoins et les patients au stade précoce une diminution de la migration, une augmentation de l'explosion oxydative et une augmentation de l'apoptose spontanée associée à une diminution de la survie des PN en réponse à des agents anti-apoptotiques.

La production excessive de FRO par les PN pourrait participer à l'inflammation chronique rapportée au cours de la MA et en conséquence à l'aggravation des désordres neurologiques. Elle pourrait également intervenir dans l'apoptose accrue

des PN qui associée à la diminution de la migration des PN pourrait jouer un rôle dans la survenue des infections bactériennes et fongiques chez les patients.

TROUBLES VISUO-PERCEPTIFS EN POPULATION GERIATRIQUE CHEZ DES PATIENTS AVEC TROUBLES COGNITIFS DEBUTANTS : REEVALUATION A 1 AN

L. Dourthe¹, C. Sagot¹, B. Dieudonné¹, M. Pierre¹, S. Greffard¹, L. Zerah¹, H. Vallet¹, J. Cohen-Bittan¹, J. Boddaert¹, Z. Barrou¹, JL. Golmard², M. Firbank³, M. Verny¹

¹ Centre de gériatrie, CMRR et DHU FAST, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris; ² Service de biostatistiques, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris ³ Campus for ageing and vitality, Newcastle University, Newcastle upon Tyne, Royaume Uni

(lucile.dourthe@psl.aphp.fr)

Mots Clés : Troubles visuo-perceptifs, test NEVIP, maladie à Corps de Lewy, maladie d'Alzheimer.

Introduction : Les troubles visuo-perceptifs (TVP), peu étudiés en population gériatrique, ont un intérêt diagnostique dans la maladie à Corps de Lewy (MCL). Se pose la question de la précocité de cette atteinte et de difficultés à minima dans d'autres pathologies. Le test NEVIP (Newcastle visuoperception battery) est un test informatique (Wood et al. 2013) simple, rapide, validé en imagerie et normé, visant à explorer différents aspects de la visuo-perception. Nous avons étudié avec NEVIP la fréquence des TVP en population gériatrique chez 30 patients avec troubles cognitifs débutants.

Objectifs : Préciser l'évolution des scores à 1 an et les liens éventuels avec certaines étiologies.

Matériel et Méthodes : Suivi d'une cohorte prospective menée depuis 2015 (gériatrie, hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris). 30 patients de 70 ans et plus présentant une plainte mnésique, avec MMS supérieur à 18/30 ont été inclus (âge moyen 81,9 +/- 5,3 ans, score CIRS moyen 11,3 +/- 4). L'analyse initiale (T0) montre une corrélation avec les tests papier crayon. 57 % des patients avaient un score global NEVIP déficitaire. Pour 2/3 des patients, un diagnostic de MCI a été retenu nécessitant un suivi pour en déterminer l'étiologie. 8 patients ont été revus à 1 an. A T0, 3 avaient un score NEVIP déficitaire. Deux restent déficitaires à 1 an avec un diagnostic de MCL et un présente un syndrome amnésique isolé depuis 5 ans, sans retentissement sur l'autonomie, avec des biomarqueurs en faveur d'une maladie d'Alzheimer (MA) prodromale. Pour le dernier, avec un score déficitaire à T0 et normal à 1 an, le diagnostic finalement retenu est celui de MA. Pour 4 des 5 patients non déficitaires sur NEVIP, un diagnostic de MA est retenu à 1 an. Nous présenterons les autres résultats du suivi disponibles et établirons la stabilité dans le temps des déficits au test NEVIP.

Conclusion : Cette étude ouvre des perspectives pour l'analyse des TVP chez le sujet âgé, présents chez plus de la moitié des patients. Pouvoir identifier de façon simple et précoce cette atteinte, pourrait permettre une aide au diagnostic y compris pour des présentations atypiques.

P-30

MALADIE D'ALZHEIMER AVEC OU SANS COOCCURRENCE D'AUTRES MALADIES NEURODÉGÉNÉRATIVES: DES PHÉNOTYPES CLINICO-PATHOLOGIQUES DIFFÉRENTS ?

Boris Dufournet^{1,2}, André Maues De Paula^{3,2} et Mathieu Ceccaldi^{1,2}

¹ Assistance Publique-Hôpitaux de Marseille, Service de Neurologie et Neuropsychologie & CMRR PACA Ouest, Marseille;

² Aix-Marseille Université ; ³ Assistance Publique-Hôpitaux de Marseille, Service d'Anatomopathologie et de Neuropathologie, Marseille.

(boris.dufournet@ap-hm.fr)

Mots-clés : Maladie d'Alzheimer, démences mixtes, cooccurrences, maladies neurodégénératives, neuropathologie.

Introduction. Les cooccurrences de maladies neurodégénératives (MND), sujet de controverses, représentent un aspect crucial des "démences mixtes" pour le clinicien comme pour le pathologiste, incluant une possible non-réponse aux thérapies ciblant spécifiquement une protéinopathie particulière. Nous avons donc cherché à évaluer les phénotypes neuropathologiques et cliniques des cas de maladie d'Alzheimer avec (**MA+**) ou sans (**MA**) cooccurrence d'autres maladies neurodégénératives, par une étude préliminaire et rétrospective à partir des archives neuropathologiques des 10 dernières années (Service de Neuropathologie, Hôpital de La Timone, Marseille, France).

Méthodes. De 2005 à 2015, toutes les analyses de cerveaux ont été revues (n=950), pour inclure uniquement les cas adultes de lésions de type Alzheimer (LTA), combinées ou non avec d'autres protéinopathies (maladies à corps de Lewy (MCL), atrophie multi-systématisée (AMS), dégénérescences lobaires fronto-temporales (DLFT), sclérose latérale amyotrophique (SLA)).

Résultats. Parmi les **52** cas de LTA, **50% sont des cooccurrences de MND de type MA+** (MCL: n=19, DLFT: n=5, SLA: n=2). L'âge médian des patients avec MA est de **70 ans**, alors que la plupart des patients MA+ ont plus de **70 ans** au décès, avec un **sex-ratio (2H/1F) similaire** dans les deux groupes. Les symptômes initiaux des MA+ sont majoritairement **non cognitifs** (moteurs, comportementaux).

L'atrophie des MA est plus sévère. De plus, pour les cas **MA+**, **des stades de Braak plus faibles prédominent** pour des MMS <20. Chez les **MA+**, les cooccurrences sont principalement des **synucléinopathies** (73%) et la distribution des **dégénérescences neurofibrillaires apparaît comparativement moins marquée dans le néocortex** que dans les régions temporales internes.

Conclusion. Les cooccurrences de **MA** avec des MND **non-MA** ne sont pas exceptionnelles et peuvent avoir un impact sur la présentation clinique et sur la prise en charge. La question des interactions possibles entre différentes lésions neuropathologiques demeure d'actualité et de futures études *ad-hoc*, utilisant des méthodes de routine mais avec une méthodologie standardisée, apparaissent fondamentales pour progresser sur ce sujet complexe.

P-31

MALADIE D'ALZHEIMER AVEC OU SANS COOCCURRENCE D'AUTRES MALADIES NEURODÉGÉNÉRATIVES: DES PHÉNOTYPES CLINICO-PATHOLOGIQUES DIFFÉRENTS ?

Boris Dufournet^{1,2}, André Maues De Paula^{3,2} et Mathieu Ceccaldi^{1,2}

¹ Assistance Publique-Hôpitaux de Marseille, Service de Neurologie et Neuropsychologie & CMRR PACA Ouest, Marseille;

² Aix-Marseille Université ; ³ Assistance Publique-Hôpitaux de Marseille, Service d'Anatomopathologie et de Neuropathologie, Marseille.

(boris.dufournet@ap-hm.fr)

Mots-clés : Maladie d'Alzheimer, démences mixtes, cooccurrences, maladies neurodégénératives, neuropathologie.

Introduction. Les cooccurrences de maladies neurodégénératives (MND), sujet de controverses, représentent un aspect crucial des "démences mixtes" pour le clinicien comme pour le pathologiste, incluant une possible non-réponse aux thérapies ciblant spécifiquement une protéinopathie particulière. Nous avons donc cherché à évaluer les phénotypes neuropathologiques et cliniques des cas de maladie d'Alzheimer avec (**MA+**) ou sans (**MA**) cooccurrence d'autres maladies neurodégénératives, par une étude préliminaire et rétrospective à partir des archives neuropathologiques des 10 dernières années (Service de Neuropathologie, Hôpital de La Timone, Marseille, France).

Méthodes. De 2005 à 2015, toutes les analyses de cerveaux ont été revues (n=950), pour inclure uniquement les cas adultes de lésions de type Alzheimer (LTA), combinées ou non avec d'autres protéinopathies (maladies à corps de Lewy (MCL), atrophie multi-systématisée (AMS), dégénérescences lobaires fronto-temporales (DLFT), sclérose latérale amyotrophique (SLA)).

Résultats. Parmi les **52** cas de LTA, **50% sont des cooccurrences de MND de type MA+** (MCL: n=19, DLFT: n=5, SLA: n=2). L'âge médian des patients avec MA est de **70 ans**, alors que la plupart des patients MA+ ont plus de **70 ans** au décès, avec un **sex-ratio (2H/1F) similaire** dans les deux groupes. Les symptômes initiaux des MA+ sont majoritairement **non cognitifs** (moteurs, comportementaux).

L'atrophie des MA est plus sévère. De plus, pour les cas **MA+**, **des stades de Braak plus faibles prédominent** pour des MMS <20. Chez les **MA+**, les cooccurrences sont principalement des **synucléinopathies** (73%) et la distribution des **dégénérescences neurofibrillaires apparaît comparativement moins marquée dans le néocortex** que dans les régions temporales internes.

Conclusion. Les cooccurrences de **MA** avec des MND **non-MA** ne sont pas exceptionnelles et peuvent avoir un impact sur la présentation clinique et sur la prise en charge. La question des interactions possibles entre différentes lésions neuropathologiques demeure d'actualité et de futures études *ad-hoc*, utilisant des méthodes de routine mais avec une méthodologie standardisée, apparaissent fondamentales pour progresser sur ce sujet complexe.

EVOLUTION DES THERAPEUTIQUES CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE MALADIE D'ALZHEIMER ET MALADIE APPARENTEES DANS L'ETUDE EVITAL

Marie-Delphine Guillemin¹, Christelle Mouchoux^{1,2,3}, Elodie Pongan^{4,5}, Pierre Krolak-Salmon^{2,4}, Denis Fédérico⁴, Florence Dibie Racoupeau⁵, Claire Sellier⁶, Nicolas Auguste⁷, Florence Fabre⁷, Jean-Michel Dorey^{4,8},
Isabelle Rouch^{4,5}

¹ Hospices civils de Lyon, Pharmacie, Lyon ; ² Hospices civils de Lyon, CRC Vieillissement-Cerveau-Fragilité, Lyon ; ³ Université Claude Bernard, Pharmacie Clinique, Lyon ; ⁴ Hospices Civils de Lyon, CM2R, Hôpital des Charpennes, Lyon-Villeurbanne ; ⁵ Hôpital Saint Jean de Dieu, pôle de géronto-psychiatrie, Lyon ; ⁶ CHU de Saint Etienne, service de neurologie, Saint Etienne ; ⁷ CHU de Saint Etienne, service de gériatrie, Saint Etienne ; ⁸ Hôpital le Vinatier, service de géronto-psychiatrie, Bron
(md.guillemin@hotmail.fr)

Mots Clés : Maladie d'Alzheimer et Maladies Apparentées, Troubles du comportement, Thérapeutiques

Les troubles du comportement chez les patients atteints de la Maladie d'Alzheimer et Maladies Apparentées (MAMA) nécessitent une prise en charge spécialisée. L'étude EVITAL(1), étude de cohorte prospective multicentrique a suivi des patients atteints de MAMA hospitalisés dans 3 unités cognitivo-comportementales (UCC) pendant 12 mois.

Notre objectif était d'étudier l'évolution des thérapeutiques médicamenteuses au cours de cette période.

Pour cela, une analyse des données médicamenteuses (anti-démontielles et psychotropes) de la cohorte EVITAL a été réalisée à l'admission et à la sortie de l'UCC puis à 3, 6 et 12 mois. La charge anticholinergique et sédatrice a été évaluée par le Drug Burden Index (DBI) et la charge sédatrice par le Sloane Model (SM). Les analyses statistiques ont été faites avec le logiciel SPSS[®], $\alpha = 5\%$.

Au total, 221 patients ont été inclus dans l'étude EVITAL, 50 sont décédés et 15 sont perdus de vue au cours des 12 mois de suivis. A l'admission et à 12 mois, les patients avaient en moyenne respectivement 1,94 et 2,20 psychotropes ($p < 0,001$), 0,57 et 0,70 neuroleptique ($p = 0,005$), 0,69 et 0,79 anxiolytique ($p = 0,007$), 0,58 et 1 hypnotique ($p = 0,003$), 0,40 et 0,24 antidémontiel ($p = 0,012$). A l'admission et à la sortie d'UCC, les patients avaient en moyenne respectivement 2,01 et 2,29 psychotropes ($p = 0,001$), 0,72 et 0,84 anxiolytique ($p = 0,005$), 0,53 et 1 hypnotique ($p < 0,001$), 0,38 et 0,22 antidémontiel ($p < 0,001$), un SM à 5,83 et 6,84 ($p = 0,042$). A la sortie d'UCC et 12 mois, les patients avaient en moyenne respectivement 0,65 et 0,56 antidépresseur ($p = 0,016$).

L'évolution des thérapeutiques durant les 12 mois de suivi montre une augmentation des psychotropes, anxiolytiques et hypnotiques, retrouvée également après l'UCC aboutissant à une augmentation de la charge sédatrice, une augmentation des neuroleptiques et une diminution des antidémontielles. Ces résultats préliminaires seront à compléter par une analyse qualitative des thérapeutiques.

1. Pongan E, Freulon M, Delphin-Combe F, et al. Initial and long-term evaluation of patients with Alzheimer's after hospitalization in cognitive and behavioural units: the EVITAL study design. BMC Psychiatry. 2014;14:308.

POSTERS

P-33

Association de Sept polymorphismes génétiques avec le risque de démence

Haithem Hamdouni¹, Ons Achour¹, Meriem Aounallah¹, Sana Ben Amor², Salma Najja², Ahmed Attia¹, Jihen Rejeb¹, Nabila Ben rejeb¹, Sofiene Benammou², Asma Omezzine¹, Ali Bouslama¹

1 CHU Sahloul, Service de Biochimie/LR12SP11, Sousse, Tunisie ; 2 CHU Sahloul, Service de Neurologie, Sousse, Tunisie

(haythem.hamdouni@gmail.com)

Mots Clés : Démence, maladie d'Alzheimer, démence vasculaire, polymorphismes, haplotypes.

Les démences, pathologies hétérogènes associées au vieillissement. Aussi bien neurodégénératives que vasculaires, elles sont des maladies multifactorielles. L'effet des facteurs environnementaux est favorisé par un terrain génétique. Dans ce travail, nous nous sommes intéressés à l'association entre huit polymorphismes touchants des gènes impliqués dans les troubles cognitifs et vasculaires, et la démence.

Nous avons étudié huit polymorphismes génétiques (APOErs429358T>C, rs7412C>T, PON1rs662A>G, PON1rs854560A>T, ACErs1799752I/D, ACErs4343A>G, NEPrs701109G>A, IDers1887922C>T) par PCR-RFLP chez 185 témoins et 115 patients souffrant de démence (maladie d'Alzheimer 49.1%, démence vasculaire 20.4% et autres 30.5%) diagnostiquée selon la CIM10 et le DSMIV. Les paramètres biologiques, cliniques et alimentaires ont été étudiés. Nous avons calculé Odds Ratio ajustés par régression logistique binaire par SPSS20.

Après ajustement aux facteurs confondants, l'association des allèles ApoE4 (OR=6.17-p<0.001), ACE-I (OR=2.52-p<0.001), ACErs4343 G (OR=3.89-p<0.001), NEPrs701109 G (OR=3.09-p<0.001), IDers1887922 C (OR=1.75-p=0.036) et PON1rs854560 T (OR=2.35-p<0.001) est significative. L'allèle APOE2 serait protecteur dans notre population (OR=0.35p<0.001). Parmi les 93 haplotypes estimés par SNPAnalyzer2.0, seulement neuf ont montré une différence significative entre patients et témoins. Les haplotypes ATDATCGC (OR=0.31-p=0.008), AADATCGC (OR=0.19-p<0.001), AADATTGC (OR=0.12-p=0.028) et GTDATCGC (OR=0.10-p=0.005) semblent être protecteurs contre la démence, alors que ATIGTCAC (OR=4.01-p=0.006), ATIGTCAT (OR=4.15-p=0.010), AADGTCAC (OR=6.63-p=0.016), AAIGCCAT (OR=6.69-p=0.015) et GTDGTCAT (OR=15.02-p=0.002) seraient associés à un risque de démence.

L'étude des haplotypes a révélé un effet synergique entre ces polymorphismes. Leur association au risque de démence suggère une interaction entre la composante neurodégénérative et vasculaire, mais ne met pas en évidence la contribution de chaque composante à part au développement physiopathologique de la maladie. Vu la nature multifactorielle de la démence l'effet des facteurs environnementaux devrait être mieux exploré.

POSTERS

P-34

Association entre le polymorphisme d'ApoE et le profil clinique de la démence chez une population Tunisienne

Haithem Hamdouni¹, Salma Naija², Ons Achour¹, Meriem Aounallah¹, Ahmed Attia¹,

Jihen Rejeb¹, Nabila Ben rejeb¹, Sana Ben Amor², Sofiene Benammou², Asma Omezzine¹, Ali Bouslama¹

1 CHU Sahloul, Service de Biochimie/LR12SP11, Sousse, Tunisie ; 2 CHU Sahloul, Service de Neurologie, Sousse, Tunisie

(haythem.hamdouni@gmail.com)

Mots Clés : Démence, ApoE, risque, mode de vie, polymorphisme.

Les démences sont des maladies multifactorielles dont les étiologies sont encore mal connues. A nos jours, le polymorphisme d'ApoE est le seul facteur de risque génétique approuvé de démence et en particulier la maladie d'Alzheimer. Dans ce travail, nous nous sommes intéressés à étudier l'association entre le profil clinique et le polymorphisme d'ApoE dans une population tunisienne de démence.

Nous avons recruté 185 témoins et 115 patients souffrant de démence diagnostiquée selon la CIM10 et le DSMIV. Tous les sujets ont bénéficié d'un questionnaire, de tests psychométriques et de dosages biologiques. Le polymorphisme de l'ApoE a été génotypé par PCR-RFLP. L'analyse biostatistique a été réalisée par SPSS20.

La démence, dans notre population était hétérogène (maladie d'Alzheimer 49.1%, démence vasculaire 20.4% et autres démences 30.5%).

Nous avons noté que l'allèle ApoE4 est plus fréquent chez les patients (0.26 vs 0.05 chez les témoins, $p < 0.001$) et que l'allèle ApoE2 est plus fréquent chez les témoins (0.22 vs 0.09 chez les patients, $p < 0.001$).

La démence dans notre population est associée à l'hypertension artérielle ($p = 0.009$), l'insuffisance rénale ($p < 0.001$), l'AVC ($p < 0.001$), le tabac ($p < 0.001$), le surpoids ($p < 0.001$), l'hyperglycémie ($p = 0.017$) et l'hypocalcémie ($p = 0,036$), un niveau d'étude plus bas, un manque d'activité et le milieu rural ($p < 0,001$). Après ajustement aux facteurs précités, l'association entre le polymorphisme d'ApoE et le risque de démence demeure significative. En effet, l'allèle ApoE4 semble augmenter le risque de démence (OR=6.17- $p < 0.001$) alors que l'allèle APOE2 semble avoir un effet protecteur (OR=0.35 $p < 0.001$).

En ce qui concerne le profil clinique de nos patients, l'allèle ApoE4 est plus fréquent dans les démences neurodégénératives ($p = 0.015$) et chez les diabétiques ($p = 0,004$). Cet allèle, à l'état homozygote ou hétérozygote, serait associé à la sévérité de l'atteinte ($p = 0.016$) mais semble avoir aucun effet sur l'âge de début des symptômes ($p = 0,695$), ni les troubles dysexécutifs ($p = 0.576$) et ni l'autonomie de la vie quotidienne ($p = 0.245$).

Nous avons remarqué que la présence de l'allèle ApoE4 influence le risque de survenue de démence et en particulier les démences neurodégénératives tout en augmentant la gravité du tableau clinique évalué par le score MMSE.

POSTERS

P-35

«EYE-TOM» : ETUDE DE LA COGNITION SOCIALE CHEZ DES PATIENTS ATTEINTS DE PATHOLOGIES NEURODEGENERATIVES: ANALYSE DE L'EXPLORATION VISUELLE PAR ELECTRO-OCULOGRAPHIE MOTRICE - DONNEES PRELIMINAIRES -

Kévin Polet¹, Solange Hesse¹, Benoît Kullmann¹, Sandrine Louchart de la Chapelle¹, Alain Pesce¹

¹*Centre Mémoire, Centre de Gériatrie Clinique RAINIER III, Centre Hospitalier Princesse Grace, Monaco.*

(kevin.polet@chpg.mc)

Mots Clés :

Démence de type Alzheimer; Démence frontotemporale; Maladie de Parkinson; Électro-oculographie motrice; Cognition sociale.

Résumé :

Cette étude préliminaire compare les mouvements oculaires en tâche de cognition sociale chez des personnes âgées (n=10 - groupe témoin), des personnes atteinte de Démence Fronto-Temporale (n=3), de Démence de type Alzheimer (n=3) et de Maladie de Parkinson (n=3). La théorie de l'esprit est évaluée avec le Reading the Mind in the Eyes et la reconnaissance des émotions faciales avec des photos de la batterie d'Ekman. Les mouvements oculaires sont enregistrés avec un Mobile EyeBrain Tracker®.

Les résultats suggèrent un lien entre déficit de cognition sociale et comportements oculaires déviants lors du décodage des émotions faciales, avec un profil distinct pour chacune des ces pathologies. Ces données nous encouragent à poursuivre l'étude et ouvrent de nouvelles perspectives de prise en charge.

POSTERS

P-36

JE SUIS UN DANSEUR DE JAVA

Vincent Indirli

EMSP, Centre Hospitalier Annecy Genevois Annecy Haute-Savoie

vindirli@ch-annecygenevois.fr

Mots Clés: glissement, danse, chanson, joie

Il a 88 ans et son hospitalisation en court service gériatrique fait suite à une chute dans un contexte d'hyperthermie.

Le bilan initial a mis en évidence une prostatite.

Le traitement antibiotique est un succès et après une amélioration générale laissant augurer un retour à domicile rapide ; il refuse de se lever, de boire, de manger. Il dit vouloir qu'on le laisse tranquille, vouloir mourir.

C'est dans ce contexte qu'une demande est adressée à l'équipe mobile de soins palliatifs pour discuter de l'opportunité d'une sonde nasogastrique, d'adaptation des antidépresseurs, de projet...

Le patient nous est présenté comme pouvant être sujet à un syndrome de glissement et comme étant dans un repli important avec des signes d'anxiété voire de crainte lors des soins.

Syndrome de glissement, ces mots résonnent comme un couperet et font craindre un entretien fermé et rapide.

Que pourrions-nous proposer sinon des traitements médicamenteux adaptés pour son confort ?

Devant sa porte close, le doute nous assaille. Il « glisse » nous a-t-on dit.

Alors n'est-il pas trop tard même si dans un coin de notre esprit une question reste inscrite : s'agit-il vraiment d'un syndrome de glissement ?

Quoi faire sinon laisser notre index toquer à la porte et faire connaissance avec cet homme.

Sous ses draps et couverture, le lit étrangement déplacé dans un coin de sa chambre nous le découvrons.

Nous le saluons et je lui tends la main.

Le temps s'étire... comment pourrait-il se saisir de cette main lui qui « glisse » depuis des jours ?!

Oui le temps s'étire et sa main doucement émerge du lit et vient à la rencontre de la mienne.

POSTERS

P-37

CONSOMMATION DE PSYCHOTROPES ET TROUBLES COGNITIFS CHEZ LE SUJET AGE EN MEDECINE GENERALE

Yacine Jaïdi¹, Jean-Marie Serot², Pierre Jouanny³

¹ CHU, 51, Ville; ² CHU,80, Amiens; ³ CHU, 21, Dijon;

(pierre.jouanny@chu-dijon.fr)

Mots Clés : Cognition psychotrope soins primaires

Introduction: Les psychotropes sont d'usage fréquent en France. Bien que les effets à court terme d'un usage occasionnel des benzodiazépines (BZD) et des antidépresseurs (ATD) sur la mémoire et l'exécution aient été décrits par le passé, peu de publications se sont attachées à étudier les effets d'un usage régulier et chronique

Objectifs: Le but de cette étude menée auprès de trois médecins généralistes est de rechercher une différence significative des performances aux tests neuropsychologiques entre les patients ambulatoires âgés de plus de 70 ans naïfs de psychotropes et ceux qui en ont consommé dans les cinq années précédant l'inclusion

Méthodes: Des patients âgés de plus de 70 ans ont été inclus au cours d'une consultation de médecine générale. Les consommations des différents psychotropes furent retracées sur les cinq dernières années précédant l'inclusion et leurs fonctions cognitives, évaluées à l'aide du MMSE et des tests exécutifs TMT A et B. Les médicaments pris en compte étaient : les ATD, les BZD et les « zdrugs ». Les tableaux d'équivalence de doses quotidiennes de benzodiazépines et de neuroleptiques ont été utilisés afin d'homogénéiser le recueil au moyen du calcul de la DDD (Defined Daily Dose) de la DCI correspondant à chaque psychotrope prescrit. Quatre groupes de patients ont été définis : « jamais usagers » ; « anciens usagers » (ayant consommé des psychotropes au cours des cinq dernières années mais n'en consommant plus au moment de l'inclusion) ; « usagers actuels » (consommant des psychotropes au moment de l'inclusion) et « toujours usagers » ayant consommé des psychotropes pendant les cinq années précédant l'inclusion de façon ininterrompue

Résultats: 79 patients ont été inclus de mai à octobre 2013. L'âge moyen était de 78.3±6.0 années et le niveau éducatif moyen était de 8.1±2.4 années. L'exposition au BZD était : 53 « non usagers », 15 « usagers actuels » et 11 « usagers continuels ». 27.9 % des patients avaient eu une prescription de z-drugs au cours des cinq années précédentes. Une diminution des fonctions cognitives et exécutives est significativement associée à la consommation de BZD (MMSE : $r = -0.454$; $p = 0.01$) et d'ATD ($r = -0.376$; $p = 0.01$).

En analyse multivariée, l'usage concomitant d'au moins deux classes de psychotropes après ajustement sur les facteurs de confusion, influait significativement de façon délétère sur les performances au MMSE ($p = 0.0002$), de même qu'au TMT A ($p = 0.0027$).

Conclusion: La consommation actuelle et continue de benzodiazépines et d'IRS, mais pas des "z-drugs", est significativement associée à une détérioration des capacités cognitives et à une altération des fonctions exécutives. Ces manifestations sont d'autant plus vraies que leur usage était important au cours des cinq dernières années précédant l'inclusion. Quel que soit le mécanisme de ces troubles cognitifs liés aux psychotropes (marqueur de troubles cognitifs sous-jacents et/ou toxicité), il est impératif que le généraliste et le gériatre limitent la prescription de ces molécules.

Conflit d'intérêt : Aucun conflit déclaré

POSTERS

P-38

PRESCRIPTIONS POTENTIELLEMENT INAPPROPRIÉES DE MÉDICAMENTS A EFFETS NEUROLOGIQUES CHEZ LA PERSONNE AGÉE PAR LE MEDECIN GENERALISTE

Ophélie Royer¹, Jadwiga Zmudka¹, Flavie Gleize¹, Jean-Marie Serot¹, Pierre Jouanny²

¹ CHU, 80, Amiens; ² CHU, 21, Dijon;

(pierre.jouanny@chu-dijon.fr)

Mots Clés : iatrogénie, psychotropes, soins primaires

Introduction: La iatrogénie médicamenteuse est fréquente en gériatrie, notamment avec les psychotropes. Laroche et coll. ont réalisé une adaptation française de la liste de Beers des médicaments potentiellement inappropriés chez la personne âgée.

Objectifs: Analyser les prescriptions de médicaments à effets neurologiques et psychotropes par le médecin généraliste.

Méthodes: Analyse prospective des ordonnances d'entrée d'une série continue de patients de plus de 75 ans hospitalisés en gériatrie aiguë.

Résultats: Parmi les 343 patients analysés, 97 % consommaient des médicaments avec en moyenne 6.9±3.2 médicaments. La consommation de psychotropes était de 53.3%, avec (en pourcentage d'ordonnances totales) : benzodiazépine (BZD) 42.3 (dont 24.5 de Z- BZD, et 22.2 d'anxiolytiques), antidépresseurs 22.2 (dont 12.8 d'ISRS), neuroleptiques 8.2. Pour les autres médicaments : antalgiques 25.7, anticholinergiques 15.2, antidéméntiels 13.1, et vasodilatateurs 5.5. La consommation de médicaments inappropriés représentait :

| | %/molécule | %/ordonnances totales |
|---------------------------------|------------|-----------------------|
| - polymédication (>5) | - | 77.6 |
| - Z-BZD à posologie trop élevée | 81 | 19.8 |
| - deux BZD | 24.8 | 10.5 |
| - BZD à ½ vie longue | 25.5 | 10.8 |
| -neuroleptiques déconseillés | 42.9 | 3.5 |
| -vasodilatateurs cérébraux | 100 | 5.5 |
| -antihistaminiques H1 | 36.5 | 5.5 |
| -hypnotiques anticholinergiques | 30.8 | 4.7 |

Les déterminants de la consommation de médicaments étaient les octogénaires, ceux aux antécédents d'AVC et de dépression ;

- pour les psychotropes : les octogénaires, les patients institutionnalisés, les dépressifs ;

- pour les BZD : les octogénaires, les patients institutionnalisés, ceux aux antécédents de dépression et d'AVC.

POSTERS

Les patients atteints d'un syndrome démentiel consommaient plus de neuroleptiques et de neuroleptiques « utilisables ».

Les déterminants de l'inadéquation aux critères de Laroche étaient :

- pour la polymédication : les octogénaires, ceux aux antécédents de dépression ou d'AVC, le MMS élevé, les consommateurs de psychotropes et BZD,
- pour les BZD inappropriées : les dépressifs et polymédiqués,
- pour les neuroleptiques « déconseillés » : les non déments, les chuteurs,
- pour les vasodilatateurs : le MMS élevé,
- pour les anticholinergiques : les femmes.

Conclusion: La surprescription et les prescriptions inappropriées sont encore trop fréquentes notamment pour les BZD.

Une meilleure formation des prescripteurs (par des démarches d'évaluation des pratiques professionnelles) serait nécessaire

Conflit d'intérêt : Aucun conflit déclaré

POSTERS

P-39

POURQUOI LA MALADIE D'ALZHEIMER EST-ELLE SOUS DIAGNOSTIQUEE ?

Nicolas Lhermitte¹, Sylvie Rossignol¹, Pierre Jouanny²

¹ CH, 89, Sens; ² CHU, 21, Dijon;

(pierre.jouanny@chu-dijon.fr)

Mots Clés : Maladie d'Alzheimer, diagnostic, soins primaires

Introduction: Selon la Haute Autorité de Santé le diagnostic précoce de la maladie d'Alzheimer est recommandé car il pourrait permettre d'assurer une meilleure qualité de vie au patient et à son entourage. Cependant les différentes études de cohortes nous montrent qu'il existe un sous diagnostic.

Objectifs: Le but de ce travail vise à connaître le ressenti des médecins généralistes face à la maladie d'Alzheimer et maladies apparentées, notamment quant à l'intérêt d'un repérage précoce.

Méthodes: étude descriptive, réalisée grâce à une enquête par questionnaires adressé aux 101 médecins généralistes libéraux du territoire sanitaire Nord-Yonne de la région Bourgogne.

Résultats: 45 médecins généralistes ont répondu. Les médecins généralistes libéraux de ce territoire rural ont un exercice isolé et ont à faire face à une baisse de la démographie médicale qui va de pair avec un vieillissement de la population. Ils appartiennent à une génération où la maladie d'Alzheimer était peu enseignée à la faculté et seul un sur deux suit une formation médicale continue.

La majorité des médecins généralistes partagent le sentiment de sous diagnostic de la maladie d'Alzheimer. Pourtant, quelle que soit leur formation, ils expriment une défiance envers l'efficacité du traitement médicamenteux et les thérapeutiques non médicamenteuses restent relativement peu connues.

Le diagnostic précoce de la maladie d'Alzheimer en ambulatoire expose à des problématiques organisationnelles et techniques : un temps de consultation trop court et les tests cognitifs disponibles, notamment le MMS, ne permettent pas une évaluation optimale en cabinet. Ils travaillent donc en collaboration avec les gériatres des deux consultations mémoires de ce territoire.

Pour la prise en charge globale de leurs patients déments, ils utilisent les ressources du territoire pour leur assurer une qualité de vie au domicile. Ceci témoigne du professionnalisme des MG quant à leur rôle de coordonateur du réseau de soin.

Conclusion: Paradoxalement, ils répondent que la maladie est sous-diagnostiquée et mettent en avant la non-efficacité des traitements spécifiques comme facteur explicatif. Ils avancent également le manque de temps disponible.

Au-delà, les médecins généralistes semblent connaître les thérapeutiques non médicamenteuses, et surtout souhaitent un partenariat avec la filière gériatrique : secteur ambulatoire (consultation et hôpital de jour gériatrique) pour le diagnostic et le suivi, et gériatrie aiguë pour les situations de crise. Ce travail permet de mesurer le poids des controverses sur l'exercice de la médecine et sur les choix des praticiens. Un exercice collégial dans un réseau apparaît comme la piste de réponse.

Conflit d'intérêt : Aucun conflit déclaré

POSTERS

P-40

LE MODELE DE L'OASIS ET L'ANALYSE DE LA COMMUNICATION EN FACE DE PERSONNES AVEC MALADIE D'ALZHEIMER A UN STADE AVANCE.

Jean-Claude Leners¹

Maison de soins ALA, Ettelbruck, Luxembourg (lenersj@pt.lu)

Oasis ; soin personnalisé ; communication verbale et non verbale

L'oasis de soins est un concept de prise en charge des personnes avec maladie d'Alzheimer à un stade avancé en salle multilits (6 à 8) et offrant un confort, une assurance et un apaisement des angoisses par des contacts réguliers et du personnel présent sur 24 heures.

Deux unités pour malades atteints ont eu un accord temporaire au Luxembourg par le Ministère de tutelle avec l'obligation de faire une analyse scientifique des communications entre résidents et soignants. Le personnel a reçu une formation spécifique sur la communication orale et non verbale selon le modèle de T. Kitwood.

6 mois après l'introduction de la nouvelle culture, un institut allemand a fait l'analyse de l'interactivité entre résidents et soignants par une observation diurne durant 7 jours.

L'analyse a porté sur différents modes de communication : a) pour le professionnel : reconnaissance (contact visuel, affection, écoute) ; négociation (préférences du client) ; collaboration (soutien et choix) ; stimulation sensorielle ; l'ambiance, la détente et l'activation lors du contact ; la conduite et la structuration de la démarche et l'aspect négatif de type rupture. b) pour le résident étaient recensées les qualités suivantes : le donner au sens large ; la revendication, la subordination, la résistance, l'apathie et le contrôle.

Les principales activités de communication du résident étaient : donner (73%), subordination (17), revendication (7) et apathie (3)

Pour les soignants, les éléments suivants étaient prédominants : guidance (31%), reconnaissance(19), structuration (16), négociation (12) , collaboration (10) , détente (9) et juste 3% de rupture.

Le pourcentage de présence physique du soignant par un contact direct avec le résident était de 68% par rapport à une unité de contrôle avec 56% en moyenne.

Enfin sur l'échelle de l'épuisement émotionnel (Maslow Burn-out Index) la valeur au sein de l'équipe de l'oasis était inférieure de 9% comparée au groupe contrôle de soignants.

P-41

Cholesterol and precursors, oxysterols and fatty acids content in the cerebrospinal fluid and plasma of Alzheimer patients

Amira ZARROUK^{1, 2*}, Olivier ROUAUD³, Jean-Paul PAIS DE BARROS⁴, Meryam DEBABBI^{1, 5}, Jean-Marc RIEDINGER⁶, Mohammed HAMMAMI⁵, Gérard LIZARD²

¹ Lab. Biochimie - LR12ES05 'Nutrition, Nourriture Fonctionnelle et Maladies Vasculaires', Univ. Monastir & Lab. Biochimie, Fac. de Médecine, Univ. Sousse, Tunisie; ² 'Biochimie du Peroxysome, Inflammation et Métabolisme Lipidique' EA 7270 / Univ. Bourgogne Franche Comté / INSERM, Dijon, France; ³ Centre Mémoire Ressource Recherche, CHU, Dijon, France; ⁴ Plateforme Lipidomique, Dijon; ⁵ Lab. Biochimie - LR12ES05 'Nutrition, Nourriture Fonctionnelle et Maladies Vasculaires', Univ. Monastir, Tunisie; ⁶ Laboratoire de Biologie Médicale, Centre Georges-François Leclerc, Dijon, France. **Correspondence:** zarroukamira@gmail.com; gerard.lizard@u-bourgogne.fr

Key words: cholesterol, cholesterol precursors, fatty acids, oxysterols, Alzheimer.

Cholesterol, cholesterol precursors (lathosterol, lanosterol), oxysterols (7 α - and 7 β -hydroxycholesterol, 7-ketocholesterol, 24(S)-hydroxycholesterol (24S-OHC), 25-hydroxycholesterol, 27-hydroxycholesterol) and fatty acids (C14:1 n-5, C14:0, C15:0, C16:1 n-9, C16:1 n-7, C16:0, C17:0, C18:0, C18:1 n-7, C18:1 n-9, C18:2 n-6, C18:3 n-6, C18:3 n-3, C19:0, C20:0, C20:1 n-9, C20:2 n-6, C20:3 n-3, C20:3 n-6, C20:3 n-9, C20:4 n-6, C20:5 n-3, C21:0, C22:0, C22:1 n-9, C22:2 n-6, C22:3 n-3, C22:4 n-6, C22:5 n-3, C22:5 n-6, C22:6 n-3, C23:0, C24:0, C24:1 n-9, C24:4, C24:5 n-3, C24:5 n-6, C24:6 n-3, C26:0, C26:1 n-9) content was determined by gas chromatography coupled with mass spectrometry in the plasma of Alzheimer patients (AP) and non Alzheimer patients (NAP). In the cerebrospinal fluid (CSF) cholesterol, cholesterol precursors, oxysterols and phytosterols (campesterol, sitosterol) were measured. AP (24 patients, 65 \pm 9 years old; 12 males: 67 \pm 8; 12 females: 65 \pm 9) and NAP (18 patients, 67 \pm 8 years old; 4 males: 65 \pm 9; 14 females: 69 \pm 9) were distinguished based on Tau, phosphorylated Tau, ratio Tau, A β 1-42 and A β 1-40 concentrations in the CSF. Statistical analyses were realized with the Mann Whitney test. The values of the MMSE score, free recall, and total recall were similar between AP and NAP. In the CSF, no significant differences were observed with the lipids considered. Whereas the level of 24S-OHC was lower in AP (4.55 \pm 4.68 nmol/L) comparatively to NAP (9.24 \pm 13.23 nmol/L), the difference was not significant. In the plasma, 24S-OHC was significantly lower (P <0.0121) in AP (62.31 \pm 17.47 nmol/L) versus NAP (198.75 \pm 382.76 nmol/L). As cholesterol is metabolized in 24S-OHC via CYP46A1 in neurons, our data reinforce the hypothesis of an alteration of cholesterol metabolism in AP. In the CSF, positive correlations were found between 24S-OHC and Tau, phosphorylated Tau, ratio Tau, A β 1-42. Significantly important decrease of many fatty acids were observed in the plasma of AP versus NAP: C16:0; C18:0; C18:1 n-9; C18:3 n-6; C20:0; C20:1 n-9; C20:2 n-3; C20:3 n-3; C22:0; C24:0; C24:6 n-3. These important differences of fatty acid levels in the plasma of AP versus NAP support the hypothesis of altered fatty acid metabolism in AP. Our data support important modifications of lipid metabolism in AP.

POSTERS

P-42

TRANSMISSION EXPERIMENTALE DE L'AMYLOÏDOSE A DES SOURIS WILD-TYPE EXPRIMANT FOCALLEMENT UNE PATHOLOGIE PRE-ALZHEIMER

Charlotte Gary^{1,2}, Mickael Audrain^{2,3,4}, Fanny Petit^{1,2}, Alexis-Pierre Bemelmans^{1,2}, Réseau Français de Neuropathologie^{5,§}, Nathalie Cartier^{2,3,*}, Jérôme Braudeau^{2,3,*}, Marc Dhenain^{1,2}

¹ Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS), Université Paris-Sud Paris-Saclay UMR 9199, Laboratoire des Maladies Neurodégénératives, 18 Route du Panorama, F-92265 Fontenay-aux-Roses, France, ² Commissariat à l'Energie Atomique et aux Energies Alternatives (CEA), Direction de la Recherche Fondamentale (DRF), Institut d'Imagerie Biomédicale (I2BM), MIRcen, 18 Route du Panorama, F-92265 Fontenay-aux-Roses, France

³ INSERM UMR1169, Université Paris-Sud Paris-Saclay, Orsay 94100, France, ⁴ Université Paris Descartes, Paris, France.

⁵ Université de la Sorbonne, Université UPMC Paris 06 UMR S 1127, Inserm U 1127, CNRS UMR 7225, et ICM, 75013, Paris, France, [§] Charles Duyckaerts, Sabrina Leclere-Turbant et Marie-Claire Artaud-Botte, * Ces auteurs ont contribué de manière équivalente. Auteur correspondant : marc.dhenain@cea.fr

Mots Clés: Amyloïdose, protéines de type prion, modèle murin

Contexte: L'inoculation intracérébrale d'homogénats de patients souffrant de la maladie d'Alzheimer (MA) accélère l'amyloïdose dans des modèles rongeurs sur-exprimant des variants familiaux de l'APP¹ et peut induire l'amyloïdose chez de souris exprimant l'APP humaine non mutée mais ne développant pas spontanément l'amyloïdose². A ce jour, la transmission expérimentale n'a pas été montrée dans des souris sauvages. Récemment, une expression restreinte à l'hippocampe des protéines humaines APP_{SL} and PS1_{M146L} a été obtenue par transfert de gène basé sur l'utilisation de virus adéno-associés (AAV). Cette technique permet d'obtenir un ratio $A\beta_{1-42}/A\beta_{1-40}$ dans l'hippocampe similaire à celui de patients souffrant de MA sporadique sans développement d'amyloïdose. L'objectif de notre étude est d'évaluer si l'inoculation intra-hippocampale de cerveaux de patients Alzheimer permet le déclenchement de l'amyloïdose dans ce modèle. **Méthodes:** Les virus AAV-APP_{SL} et AAV-PS1_{M146L} ont été bilatéralement co-injectés dans l'hippocampe de souris C57/BL6 âgées de 8 semaines. 4 semaines plus tard, du PBS ou des homogénats de cerveaux de patients MA ou contrôle (CTRL) ont été injectés aux mêmes coordonnées. **Résultats:** 48 semaines après l'injection virale, les animaux ayant reçu du groupe PBS ou CTRL ne montraient aucun signe d'amyloïdose. Les animaux inoculés avec les homogénats MA avaient développé une légère amyloïdose dans l'hippocampe. Les autres régions cérébrales dans lesquelles l'APP n'était pas exprimée ne montraient aucun signe d'amyloïdose. **Conclusions:** L'inoculation d'homogénats de cerveau de patient MA permet de déclencher l'amyloïdose dans l'hippocampe d'un modèle de souris ne développant pas spontanément la pathologie. Cette induction a été observée dans des régions hippocampales n'exprimant pas l'APP humaine. Nos résultats suggèrent que la diffusion d'A β soluble pourrait expliquer la propagation de l'amyloïdose dans ces structures. **Références:** ¹Meyer-Luehmann, Science, 2006; ²Morales, Mol. Psychiatry, 2012; ³Audrain, Mol Neurodegener., 2016. Ce travail a été financé par l'association France-Alzheimer et la fondation Plan Alzheimer.

POSTERS

P-43

Impact du VEGF sur les altérations synaptiques dans la maladie d'Alzheimer

Laurent Martin 1,2,3, Naura Chounlamountri 1,2,3, Jérôme Honorat 1,2,3, David Meyronnet1,2,3 et Claire Meissirel 1,2,3

1 Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, Unité 1217, Centre National de la Recherche Scientifique, Unité Mixte de Recherche 5310, Rhône, Lyon. 2 Université Claude Bernard Lyon 1, Rhône, Lyon. 3 Synaptopathies et Autoanticorps, Institut NeuroMyoGène, Rhône, Lyon.

claire.meissirel@inserm.fr

Mots Clés : Alzheimer, β -amyloïde, VEGF, récepteurs au glutamate, épines dendritiques.

La maladie d'Alzheimer est une maladie neurodégénérative avec perte progressive de la mémoire et des capacités cognitives. Il est maintenant avéré que les oligomères solubles des peptides β -amyloïdes ($A\beta$) altèrent l'organisation et la fonction des synapses excitatrices portées par les épines dendritiques des neurones. A court terme, les $A\beta$ affectent l'expression synaptique des récepteurs au glutamate et induisent une perturbation de la transmission et de la plasticité synaptique. Cette atteinte synaptique se traduit par une altération de la morphologie des épines dendritiques qui aboutit à plus long terme à une perte de synapses et un déficit mnésique.

Nos travaux récents ont révélé qu'un facteur de croissance d'origine vasculaire, le VEGF, favorise l'adressage des récepteurs au glutamate à la synapse et la formation de nouvelles épines et synapses excitatrices. De plus, l'induction de la plasticité synaptique dans l'hippocampe dépend de l'expression de son récepteur VEGFR2 dans les neurones (De Rossi et al. Mol Psy 2016). Ces effets du VEGF s'opposent aux altérations observées dans la maladie d'Alzheimer et notre objectif est d'étudier son impact sur les réorganisations synaptiques et morphologiques induites par les $A\beta$.

Nous avons donc traité des cultures de neurones hippocampiques aux $A\beta$, en présence ou non de VEGF. Des analyses biochimiques avec enrichissements en densités postsynaptiques et des reconstructions 3D en microscopie confocale ont permis d'évaluer l'impact du VEGF sur le remodelage des synapses excitatrices lié aux $A\beta$.

Nos résultats révèlent que la réorganisation des récepteurs au glutamate dans les densités postsynaptiques par un traitement bref aux $A\beta$ pourrait être limitée en présence de VEGF. Ils montrent également qu'un traitement prolongé aux $A\beta$ réduit la densité en épines matures et fonctionnelles des neurones de l'hippocampe au profit des filopodes. Cet effet pourrait être partiellement inversé par le VEGF.

L'ensemble de ces résultats suggère que le VEGF pourrait réduire la synaptotoxicité induite par les $A\beta$ en modulant la dynamique des récepteurs au glutamate et en favorisant la formation ou la stabilisation des épines dendritiques.

POSTERS

P-44

Patients jeunes : Mieux identifier leurs besoins pour mieux les accompagner

**Karine Collomb¹, Perrine Nottet¹, Pascale Marc¹, Maïté Formaglio¹, Hélène Mollion¹,
Alain Vighetto¹, Bernard Croisile¹**

¹CMRR de Lyon, Hôpital Neurologique, Bron

karine.collomb@chu-lyon.fr

Mots Clés : maladie d'Alzheimer, maladies apparentées, patients jeunes

Les patients jeunes atteints de troubles cognitifs (moins de 65 ans) représentent environ 10% de la file active du CMRR de Lyon. Ces patients nécessitent une prise en charge spécifique. Cependant, les structures existantes ne répondent que partiellement aux problématiques qui leur sont propres : professionnelle, sociale, familiale, psychologique, génétique ...

La consultation mémoire de l'Hôpital Neurologique est particulièrement sollicitée pour le diagnostic et la prise en charge des patients jeunes (PJ) qui représentent plus de 20% de sa file active (près de 300 patients en 2014).

Dans ce contexte, un hôpital de jour dédié aux patients jeunes atteints de troubles cognitifs dégénératifs (HDJ PJ) a été mis en place en septembre 2015. Son but est de proposer aux patients jeunes, ainsi qu'à leurs aidants, la possibilité de rencontrer une équipe pluridisciplinaire, dans un temps et un lieu uniques, pour répondre aux besoins identifiés. Il peut s'agir : d'une consultation génétique avec des prélèvements éventuels, d'une consultation neurologique avec adaptation des traitements, d'entretiens psychologiques individuels ou familiaux, d'entretien avec l'assistante sociale avec initiation des démarches, de bilan orthophonique, de protocole de recherche ...

Nous présentons les premiers mois de fonctionnement de cette structure dont ont déjà bénéficié plus de 60 patients, rencontrés à une ou plusieurs reprises. Ils sont âgés de 44 à 70 ans, nouvellement diagnostiqués ou suivis depuis plusieurs années. 70% d'entre eux sont atteints de maladie d'Alzheimer.

Patients et aidants disent tous tirer bénéfice de cet HDJ PJ. Les différentes échelles comportementales, d'anxiété et dépression, qualité de vie et fardeau de l'aidant permettront d'objectiver l'intérêt de ce type de prise en charge.

POSTERS

P-45

LA QUALITE DE VIE EST ASSOCIEE AU STYLE DE VIE, A LA SANTE MENTALE ET AUX DEPOTS AMYLOIDES CHEZ LES SUJETS AGES SAINS

Valentin Ourry 1,2,3,4, Eider M. Arenaza-Urquijo 1,2,3,4, Julie Gonneaud 1,2,3,4, Stéphanie Egret 1,2,3,4, Clémence Tomadesso 1,2,3,4, Florence Mézenge 1,2,3,4, Béatrice Desgranges 1,2,3,4, Gaël Chételat 1,2,3,4

1 INSERM, U1077, Caen, France, 2 Université de Caen Normandie, UMR-S1077, Caen, France, 3 Ecole Pratique des Hautes Etudes, UMR-S1077, Caen, France, 4 CHU de Caen, U1077, Caen, France (ourry@cyceron.fr)

Mots Clés : qualité de vie, style de vie, dépôts amyloïdes

Introduction : La qualité de vie (Qdv) représente la perception subjective des conditions de vie de l'individu, reflétant son bien-être et englobant de manière complexe la santé physique de la personne, son état psychologique, ses relations sociales et sa relation avec les spécificités de son environnement. La QdV a un impact important sur la santé mentale et physique, particulièrement chez les personnes âgées.

Objectifs : Cette étude a pour objectif de mieux comprendre les liens entre la QdV et 1) le style de vie 2) les mesures psycho-affectives et 3) les dépôts amyloïdes chez les personnes âgées.

Méthodes : Trente-neuf participants cognitivement intacts de 57 à 87 ans ont rempli un questionnaire de QdV (WHOQOL) considérant quatre sous-scores : physique, social, psychologique, environnemental. D'autres questionnaires ont permis d'évaluer l'activité physique et cognitive (au cours des 12 derniers mois), la dépression et l'anxiété. Ces sujets ont également réalisé un examen TEP-Florbetapir. Des corrélations ont été effectuées entre les scores de QdV et les autres mesures, en contrôlant pour l'âge et le sexe.

Résultats : Les sous-scores de QdV corrèlent positivement avec les activités cognitives et physiques, et négativement avec la dépression et l'anxiété. Concernant l'imagerie, le sous-score physique montre une corrélation négative avec les dépôts amyloïdes dans le lobe frontal latéral gauche.

Conclusion : Nos résultats suggèrent que les personnes âgées qui ont une meilleure QdV ont un style de vie plus actif, une meilleure santé psychologique et moins de dépôts amyloïdes. D'autres études seront nécessaires pour comprendre les relations de cause à effet entre ces différents facteurs.

POSTERS

P-46

Héparanes sulfates intracellulaires et tauopathie : ciblant tau avant son agrégation

Mohand Ouidir Ouidja ¹, Sandrine Chantepie ¹, Julia Elisa Sepulveda-Diaz ^{1,2}, Rita Raisman-Vozari ², Dulce Papy-Garcia ^{1*}

1 Laboratoire CRRET ERL CNRS 9215, Université Paris Est Créteil, 94010 Créteil, UMR -INSERM/CNRS 975/72252,

ICM-CRIM Université Pierre et Marie Curie, 75013 Paris

(papy@u-pec.fr)

Mots Clés (max. 5) : Héparanes sulfates, tauopathie, pre-agrégation concept.

Les heparan sulfates (HS) constituent une famille de polysaccharides complexes majoritairement présents à la membrane cellulaire et dans la matrice extracellulaire en conditions physiologiques. Cependant, dans la maladie d'Alzheimer, Goedert *et al.* ont démontré la présence de HS se trouvant dans l'espace intracellulaire des neurones pyramidaux de l'hippocampe, où ils co-localisent avec la protéine Tau. Récemment, nous avons montré que des HS sulfatés en position 3 des glucosamines (HS-3S) sont effectivement internalisés dans nos modèles cellulaires de tauopathie. Au niveau intracellulaire, ces HS-3S interagissent avec tau agissant comme des molécules chaperons capables d'induire des changements de conformations permettant ainsi un « meilleur » accès des kinases et résultant dans la phosphorylation anormale de la protéine. Le rôle physiopathologique des HS-3S dans la maladie Alzheimer a été montré dans deux modèles animaux de la pathologie dans lesquels l'inhibition de l'expression de la HS3ST2, enzyme neuronale responsable de la 3-O-sulfatation des HS, a résulté dans l'inhibition de la tauopathie et notamment de la phosphorylation anormale de Tau. Nos résultats suggèrent un mécanisme dans lequel l'action des HS-3S précède le processus de phosphorylation de tau et son agrégation. Nos résultats nous permettent de proposer les HS-3S et l'enzyme HS3ST2 comme de nouvelles cibles pour la maladie d'Alzheimer agissant selon un 'concept pre-agrégation' ou 'prior to aggregation concept'.

POSTERS

P-47

IMPACT DE L'IMAGERIE AMYLOÏDE TEP AU FLORBETABEN EN PRATIQUE CLINIQUE COURANTE ; NEURACEQ UTILITY STUDY IN ALZHEIMER DISEASE.

Audrey Perrotin¹, Mathieu Ceccaldi², Eric Guedj³, Rossella Gismondi¹

*¹Piramal Imaging, Medical Affairs, Berlin ; ²Hôpital La Timone, Neurologie et Neuropsychologie & CMRR PACA Ouest, Marseille ; ³Hôpital La Timone, Médecine Nucléaire, Marseille
(audrey.perrotin@piramal.com)*

Mots Clés : Maladie d'Alzheimer, Imagerie Amyloïde, Florbetaben, Biomarqueurs, Pratique Clinique

Une étude multicentrique de phase IV est en cours dans 19 Centres Mémoire Ressources et Recherches Français (CMRR). Cette étude conduite en ambulatoire se veut directement intégrée au parcours de soins courants des patients suivis dans les CMRR. Elle vise à explorer, dans le contexte de la pratique clinique Française actuelle - selon les recommandations de l'HAS, l'impact de l'imagerie amyloïde au Florbetaben (18F) [TEP-FBB] chez des patients en cours de bilan pour une éventuelle maladie d'Alzheimer et dont l'établissement du diagnostic étiologique du déclin cognitif et fonctionnel requiert le recueil d'un biomarqueur, mais pour lesquels l'une des conditions suivantes est remplie :

- a) la ponction lombaire n'est pas réalisable pour des raisons médicales,
- b) les résultats des analyses du LCR sont considérés comme ambigus par le médecin,
- c) la ponction lombaire a été refusée par le patient.

L'objectif principal est d'évaluer le changement de diagnostic du praticien impliqué dans le bilan de chaque patient en comparant les données pré- et post-scanner TEP-FBB dans la population d'étude. Il s'agit également d'estimer le changement du degré de confiance du clinicien dans son diagnostic (échelle de confiance) entre les phases pré vs post-scanner TEP-FBB et le pourcentage d'exams négatifs.

L'effectif cible est de 207 sujets qui, après la réalisation du scanner TEP-FBB, seront évalués pour l'objectif principal et les objectifs secondaires. Des données descriptives concernant la population des patients inclus dans l'étude seront présentées.

P-48

EXPRESSION CHANGES OF MICRORNAS IN HUMAN POST-MORTEM SMALL VESSEL DISEASE (SVD) BRAINS PROVIDE INSIGHT INTO DISEASE MECHANISMS.

Marie-Françoise Ritz^{1,2}, Stefan Engelter¹, Markus Tolnay³, Philippe Lyrer¹.

*1 Stroke Center, Neurology Clinic, University Hospital Basel; 2 Brain Tumor Biology, DBM, University Hospital Basel; 3 Institute of Pathology, University Hospital Basel
(marie-francoise.ritz@unibas.ch)*

Cerebral small vessel disease (SVD) or microangiopathy causes cognitive impairment evolving to vascular dementia that represents the second form of dementia after Alzheimer's disease. SVD manifests in multiple clinical symptoms including gait ataxia, urinary disturbances, depression and cognitive decline. The pathophysiological pathways are not completely elucidated. Previous transcriptomic analysis of human SVD brains postmortem highlighted dysregulation of several mRNA such as changes in expression of genes involved in well-annotated cellular pathways, the expression of several microRNAs (miRNAs) was also found altered in different SVD brain regions compared to non-diseased controls.

We hypothesized that differential miRNA expression results in the alteration of key genes and associated biological pathways, contributing to the pathogenesis of SVD. We identified differentially expressed miRNAs in several regions of human postmortem brain tissue between 5 SVD patients and 5 controls using gene microarray, and searched for their predicted targets using bioinformatic tools. The biologically relevant pathways and functions associated with the miRNA-targets pairs were identified to gain insight into disease pathogenesis.

Considering all the brain regions analysed, we found 50 miRNAs whose expression was changed above 1.2 fold in SVD compared with controls, most of them (39) were down-regulated and only few (11) were up-regulated. Frontal, occipital cortex and hippocampus were the regions exhibiting the most abundant miRNAs with altered expression in SVD. The most cited pathways associated with miRNAs target genes were: "axon guidance", "neurotrophin signaling", "long-term potentiation", "focal adhesion", "ErbB signaling", "regulation of actin cytoskeleton" and "VEGF signaling".

Altered miRNAs expression might be a contributing factor in neurodegeneration and neurological diseases such as SVD. This study offers new potential targets for a possible intervention during the development of the disease by interfering with these specific miRNAs or downstream cellular targets. These miRNAs may also represent specific markers of SVD in fluids such as the cerebrospinal fluid.

POSTERS

P-49

LES MEDECINS FACE A LA SEXUALITE DES PATIENTS PRESENTANT UNE DEMENCE

Johana Levy¹, Adeline Rollin-Sillaire², Stéphanie Bombois², Vincent Deramecourt², Marie-Anne Mackowiak², Jean Paul Lamonnier³, Florence Pasquier².

1. Département du Court Séjour Gériatrique, Hôpital Saint-Vincent-de-Paul, F-59000 Lille,
 2. Univ.Lille, Inserm 1171, CMRR/CNR-MAJ, Labex Distalz, F-59000 Lille,
 3. Univ. Lille, Département de médecine générale, F-59000 Lille,
- Auteur référent : adeline.rollin@chru-lille.fr

Mots Clés : Maladie d'Alzheimer du sujet jeune, sexualité

Introduction : Les médecins ne sont pas toujours formés à aborder avec leurs patients les questions de sexualité. Cependant, avoir et exprimer une sexualité sont importants pour l'épanouissement personnel, le bien-être et la qualité de vie, y compris quand les patients souffrent d'une démence. Le but de cette étude est d'identifier les freins des médecins à aborder la question de la sexualité avec les patients présentant une démence.

Méthode : Les médecins du CMRR de Lille ont mené une étude sur l'impact de la maladie d'Alzheimer (MA) sur la sexualité des patients jeunes (début des troubles avant 60 ans) et de leur conjoint. Ces médecins ont, dans un deuxième temps, été interrogés, par le biais d'un entretien semi-structuré et enregistré, afin de connaître leurs freins à aborder le thème de la sexualité avec les patients (tabous, gêne, connaissance de troubles sexuels chez leurs patients). Les médecins généralistes, qui suivaient ces patients, ont également été interrogés sur ces mêmes points, sans avoir connaissance des réponses de leurs patients au questionnaire. Une analyse semi-qualitative a été réalisée afin d'interpréter les réponses des médecins.

Résultats : 4 neurologues et 9 médecins généralistes ont été interrogés. Tous considéraient qu'il revient au patient ou à son conjoint de parler spontanément des troubles sexuels. Certains freins étaient très fréquemment rencontrés : (i) le sujet n'est pas évoqué spontanément en consultation car il appartient au domaine de «l'intime», (ii) les questions de sexualité ne font pas partie des questions médicales habituelles dans la prise en charge des patients présentant une MA, (iii) il ne s'agit peut-être pas de la préoccupation première du couple dans ce contexte, et (iv) il existe un manque de formation des médecins. Les couples interrogés avaient tous répondu au questionnaire, certains étaient reconnaissants que leur sexualité soit abordée avec un médecin.

Discussion : Les freins des médecins à aborder les questions de sexualité sont multiples et ne dépendent pas de leur spécialité. Certaines études montrent cependant que les patients attendent de leur médecin qu'il évoque lui-même les questions de sexualité.

IMPACT DE LA MALADIE D'ALZHEIMER SUR LA SEXUALITE DES PATIENTS JEUNES

Johana Levy¹, Adeline Rollin-Sillaire², Stéphanie Bombois², Vincent Deramecourt², Marie-Anne Mackowiak², Emilie Skrobala³, Jean Paul Lamonnier⁴, Florence Pasquier².

1. Département du Court Séjour Gériatrique, Hôpital Saint-Vincent-de-Paul, F-59000 Lille,
2. Univ.Lille, Inserm 1171, CMRR/CNR-MAJ, Labex Distalz, F-59000 Lille,
3. Univ.Lille, Inserm 1171, Département de Biostatistique, Labex Distalz, F-59000 Lille,
4. Univ. Lille, Département de médecine générale, F-59000 Lille,

Auteur référent : adeline.rollin@chru-lille.fr

Mots Clés (max. 5) : Maladie d'Alzheimer du sujet jeune, sexualité

Introduction : De nombreuses études chez les patients âgés ont montré une diminution de la sexualité au cours de la maladie d'Alzheimer (MA) mais peu de données concernent les patients jeunes (premiers symptômes avant 65 ans). Le but de cette étude était d'évaluer l'impact de la MA sur la sexualité des patients jeunes.

Méthode : Les patients et leur conjoint, suivis dans la cohorte multimodale COMAJ (cohorte MA jeunes), vivant en couple à domicile ayant consulté au CMRR de Lille entre janvier et juillet 2015 ont été interrogés séparément sur leur sexualité et leur vie de couple (modification, satisfaction, souhait d'une prise en charge spécialisée pour les troubles sexuels). Les patients dont la MA était trop sévère n'ont pas été inclus. Des données cliniques et les scores à des échelles cognitives (MMSE, BREF), fonctionnelle (IADL), comportementales (EDF, NPI) et de fardeau (Zarit) ont été recueillis. Ces données ont été comparées entre les patients avec et sans modification de la sexualité.

Résultats : Les 17 couples ont tous répondu aux questions (patients: 10 femmes et 7 hommes, âge moyen 59,7+/-5,1ans, MMSE moyen 17+/-4,3 ; âge moyen des conjoints 60,3+/-5,4ans). 59% des patients (10/17) et 41% des conjoints (7/17) ne rapportaient pas de modification de leur sexualité. 71% des patients (12/17) et 53 % des conjoints (9/17) étaient satisfaits de leur vie sexuelle. 81% des patients (13/17) et 59% des conjoints (10/17) étaient satisfaits de leur vie de couple. La majorité des couples (15/17) ne souhaitaient pas de prise en charge spécialisée pour leurs problèmes sexuels. Aucune différence statistique n'était retrouvée concernant le sexe et l'âge des patients et les scores aux différentes échelles utilisées lors de la comparaison entre les groupes de patients avec et sans modification de sexualité.

Discussion : Comme dans la littérature, une hyposexualité est rapportée par la majorité des conjoints. Cependant, qu'il existe ou non des modifications de la sexualité, la majorité des couples restent satisfaits de leur vie sexuelle et de couple. Le refus d'une prise en charge spécifique souligne qu'elle est peut-être proposée trop tard dans le suivi des patients.

POSTERS

P-51

PRESCREENING DES PATIENTS ALZHEIMER POUR LA RECHERCHE THERAPEUTIQUE

Nathalie SASTRE-HENGAN¹, Lauréane BRIGITTE¹, Pierre-Jean OUSSET¹.

1Gerontopôle, Toulouse, FRANCE

But

Les protocoles thérapeutiques dans la maladie d'Alzheimer se complexifient et de plus en plus de contraintes apparaissent pour les patients et leurs aidants. Il était intéressant de dresser un profil des patients en cours de suivi au centre de recherche du GERONTOPOLE de Toulouse en particulier leur fiche de préscreening.

Méthodes

Revue des fiches de recrutement des patients randomisés dans les essais thérapeutiques dans la maladie d'Alzheimer à ces différents stades et encore en suivi au mois de mars 2015 sur le Centre de Recherche Clinique du gérontopôle. Les 55 fiches ont été analysées.

Résultats

Le score MMS moyen à l'inclusion de 21,5 ce qui correspond aux profils d'inclusion des protocoles en développement (stade prodromal, léger à modéré). Les 55 patients ont été recrutés pour la majorité par les médecins impliqués dans la recherche thérapeutique 66%, par les autres médecins consultants du pôle 25%, par les centres hospitaliers généraux avec adressage secondaire au CMRR 6%. La moyenne d'âge est de 74 ans, une majorité de femmes (65%), les aidants sont le plus souvent les conjoints (76%). Un seul protocole a été proposé dans 88% des cas, 2 à 3 choix pour les autres .33% avaient déjà participé à la recherche. Pour 83 % le recrutement concerne les molécules modifiant la maladie (5 études), peu d'études à visée symptomatique (2). Le nombre d'interventions (consultations, contacts téléphoniques mails) et le délai de décision pour les études avec inhibiteurs des bêtasécrétases est supérieur aux autres études. Le délai de décision pour participer dépend du stade , plus rapide si prodromal (45,33 jrs) que pour les molécules modifiant la maladie(62,27 comprimés vs 67,59 jrs perfusions), 53 jrs pour celles à visée symptomatique. Lorsque l'aidant est un enfant il y a plus d'interventions mais le délai moyen de décision reste inférieur à celui observé lorsque le conjoint est l'aidant. Il existe une différence de délai décisionnel en fonction du médecin recruteur (< pour les médecins impliqués dans la recherche thérapeutique et CHG, > pour les consultants du pôle). De l'information à la décision le nombre de consultations médicales du CMRR varient: 0 (2%),1 (65%), 2 à 4 (33%) ainsi que le nombre d'appels ou mails: 0 (4%), 1 (38%), 2 à 7 (58%) soit en moyenne plus de 3 interventions de l'attaché de recherche par patient. Le délai de réflexion peut atteindre plusieurs mois(1 à 721 jrs). Durant les essais concernés on comptabilise 6 sorties prématurées d'étude pour évènements secondaires, aucun retrait de consentement n'a été observé. Pour mémoire, pour 2015, 152 fiches sont comptabilisées, pour 43,42% aucune proposition d'essai n'a pu être faite, 38,15% des fiches sont en cours de suivi et 18,43% des patients ont eu une visite de screening dans une étude.

Discussion

Les caractéristiques des patients dépendent des protocoles proposés, ce qui présuppose une bonne connaissance des études par l'équipe de préscreening. Cette période de préscreening est importante et souvent sous-estimée en particulier en raison des délais de réflexion, d'informations nécessaires avec un investissement soutenu des équipes. Elle peut conditionner le maintien des patients dans l'étude comme le suggère le peu de sorties d'étude observées. L'information sur l'accès aux essais thérapeutiques reste encore trop souvent réservée aux médecins impliqués dans la recherche. Les

POSTERS

différences de délai de décision en fonction de la provenance des patients peuvent s'expliquer par un «fléchage» direct vers la recherche thérapeutique et une meilleure information aux autres médecins du pôle mériterait d'être développée. Le travail de l'attaché de recherche apparait dans tous les cas indispensable. La constitution d'une véritable « équipe de préscreening » en relation étroite avec l'équipe en charge de la réalisation des protocoles et en interface avec les équipes cliniques, nous semble capitale pour l'amélioration de l'accès à la recherche et la qualité du suivi.

Mots clés : recherche thérapeutique, Alzheimer, préscreening

P-52

Réactivité sérotoninergique de l'hippocampe aux stades pré-déméntiels de la maladie d'Alzheimer : « bénéfique » ou « délétère » ?

Mathieu Verdurand¹ et Luc Zimmer^{1,2,3}

¹ *Université de Lyon ; CNRS UMR5292 ; INSERM 1028, Lyon Neuroscience Research Center, Université Claude Bernard Lyon 1, Lyon, France*

² *CERMEP-Imaging Platform, Lyon, France*

³ *Hospices Civils de Lyon, Lyon, France*

(verdurand@cermep.fr)

Mots Clés : maladie d'Alzheimer, hippocampe, peptide amyloïdes, sérotonine, imagerie TEP.

Au cours de la dégénérescence cérébrale accompagnant le développement de la maladie d'Alzheimer, différents systèmes neuronaux sont touchés. Si l'atteinte des neurones cholinergiques a beaucoup été étudiée, l'intérêt pour les neurones à sérotonine est plus récent.

Une étude TEP (Tomographie par Emissions de Positons) clinique au [¹⁸F]MPPF, un radiotraceur des récepteurs sérotoninergiques 5-HT_{1A}, a montré que l'expression de ces récepteurs était augmentée dans l'hippocampe de patients atteints de troubles cognitifs légers (ou MCI « Mild Cognitive Impairment », stade prodromal de la maladie d'Alzheimer) alors que leur expression était diminuée aux stades démentiels avancés de la maladie (Truchot et al, Neurology 2007).

Nous avons développé un modèle animal par injections intra-hippocampiques d'agrégats de protéines amyloïdes retrouvés chez les patients (Aβ1-40 ou 1-42) et montré par imagerie TEP au [¹⁸F]MPPF que la forme la moins toxique (Aβ1-40) induisait une augmentation du nombre de récepteurs 5-HT_{1A} alors que pour la forme causant une mort neuronale plus importante (Aβ1-42), aucune augmentation n'était observée (Verdurand et al, Neurobiol Aging 2011; 2016).

La mise en parallèle des résultats cliniques et précliniques nous permet de proposer le concept de « réactivité sérotoninergique » de l'hippocampe dans les stades pré-déméntiels de la maladie d'Alzheimer. Nous proposons de discuter de l'intérêt pharmacologique de cibler précocement le système sérotoninergique aux stades prédéméntiels de la maladie d'Alzheimer en considérant les 2 hypothèses possibles suivantes concernant la réactivité sérotoninergique ; (1), elle contribue directement aux processus neurodégénératifs et il faut donc l'inhiber ; ou (2), elle reflète des mécanismes compensatoires qu'il faut encourager, soutenir, stimuler.

P-53

UNE ANGIOPATHIE AMYLOÏDE CEREBRALE INFLAMMATOIRE

Tina Lamy ¹, Zina Barrou ¹, Sandrine Greffard ¹, Sandrine Deltour ², Bénédicte Dieudonné¹, Marc Verny^{1,3}

¹ Centre de gériatrie Hôpital Pitié-Salpêtrière (AP-HP)- DHU FAST, Paris; ² Service de neuro-vasculaire Hôpital Pitié-Salpêtrière (AP-HP), Paris; ³ Université Pierre et Marie Curie (UPMC) et UMR8256 (CNRS) Paris;

marc.verny@aphp.fr

Mots Clés (max. 5) : angiopathie amyloïde, poussée inflammatoire,

Cas clinique : Mme P, âgée de 86 ans, sans antécédent particulier, se plaint depuis 4 ans de troubles de l'écriture. Une évaluation clinique réalisée il y a deux ans trouvait des éléments dyséxécutifs, un manque du nom sur les visages célèbres et une possible atteinte sémantique. Le bilan préconisé n'a pas été réalisé.

Il y a deux mois, son entourage note l'aggravation rapidement progressive des troubles exécutifs et l'apparition de troubles praxiques (impossibilité d'écrire, de se servir de son téléphone portable, de son ordinateur), avec des fluctuations, sans hallucination ni céphalée. L'examen neurologique ne trouve pas d'anomalie significative. Les tests cognitifs simples constatent un syndrome dysexécutif et une apraxie visuo-constructive.

L'IRM cérébrale montre de multiples microhémorragies corticales, juxta corticales et tapissant plusieurs sillons corticaux, notamment pariétaux gauches sur la séquence SWAN. S'y associe un œdème frontal et pariétal gauche en hypersignal FLAIR avec effacement des sillons corticaux, sans syndrome de masse ni prise de contraste anormale. L'opacification des sinus veineux est normale. L'EEG révèle un foyer lésionnel lent hémisphérique gauche dépourvu d'activité épileptique. La biologie standard est sans particularité, les sérologies virales négatives. Le reste du bilan est en cours (bilan de vascularite, ponction lombaire, recherche d'anticorps anti A-beta).

Dans ce contexte de déclin cognitif subaigu, l'IRM (avec séquence T2* ou SWAN) permet d'évoquer le diagnostic d'angiopathie amyloïde cérébrale inflammatoire en mettant en évidence des microhémorragies associées à un œdème vasogénique. L'hypothèse physiopathologique privilégiée concernant cette pathologie exceptionnelle est une réponse auto-immune aux dépôts vasculaires de β -amyloïde. L'évolution est variable, avec possibilité de rémissions spontanées, ou au contraire d'aggravation rapide avec survenue de crises comitiales, hypertension intra crânienne et décès. Le diagnostic se doit d'être rapide afin de discuter d'un traitement par corticoïdes ou immunosuppresseurs, avec cependant un risque de rechute à distance.

IMAGERIE DES RECEPTEURS 5-HT_{1A} FONCTIONNELS AU COURS DE LA MALADIE D'ALZHEIMER : ETUDE POSTMORTEM AVEC DEUX RADIOPHARMACEUTIQUES

Benjamin Vidal¹, **Johan Sebti**^{1,2}, **Mathieu Verdurand**¹, **Sylvain Fieux**^{1,3}, **Thierry Billard**^{3,4}, **Nathalie Streichenberger**², **Claire Troakes**⁵, **Adrian Newman-Tancredi**⁶, **Luc Zimmer**^{1,2,3,*}

¹ Centre de Recherche en Neurosciences de Lyon, Université Claude Bernard Lyon1, CNRS, INSERM, Lyon, France; ² Hospices Civils de Lyon, Lyon, France, ³ CERMEP-Imagerie du vivant, Lyon, France; ⁴ Institut de Chimie et Biochimie Moléculaires et Supramoléculaires, Université Claude Bernard Lyon 1, CNRS, Villeurbanne, France; ⁵ MRC London Neurodegenerative Diseases Brain Bank, King's College London, UK; ⁶ Neurolix, Dana Point, USA

Mots Clés : Sérotonine ; Récepteurs 5-HT_{1A}; Protéine G ; Postmortem ; Imagerie TEP

En neurologie comme en psychiatrie, les récepteurs sérotoninergiques 5-HT_{1A} connaissent actuellement un regain d'intérêt, notamment par leur association à de nombreux phénomènes pathologiques. Plusieurs études TEP ont rapporté que la maladie d'Alzheimer s'accompagne d'une diminution de la densité en récepteurs 5-HT_{1A} dans les stades avancés de déclin cognitif, et d'une augmentation transitoire dans les stades pré-déméntiels. Cependant, l'interprétation de ces données tient au fait que les radioligands TEP utilisés en recherche clinique sont tous des antagonistes 5-HT_{1A}, dont la propriété pharmacologique implique une fixation tant sur les récepteurs 5-HT_{1A} fonctionnels (couplés aux protéines G) que sur les récepteurs non fonctionnels (découplés aux protéines G). Le postulat de notre étude est qu'un agoniste radiomarqué en TEP, ne se fixant que sur les récepteurs couplés, permettrait de visualiser spécifiquement les récepteurs fonctionnels, et apporterait des informations physiopathologiques inédites sur l'altération des récepteurs 5-HT_{1A} au cours de la progression de la maladie. Dans le but d'étayer ce concept, notre étude autoradiographique post-mortem a consisté à comparer sur des coupes hippocampiques de patients atteints de la maladie d'Alzheimer (n=25, à différents stades de Braak) et de sujets contrôles (n=9), la fixation d'un nouveau radioligand agoniste 5-HT_{1A}, le [¹⁸F]-F13640, et d'un radiopharmaceutique antagoniste 5-HT_{1A}, le [¹⁸F]-MPPF. Nous avons également quantifié la densité neuronale par un marquage immunohistochimique NeuN chez ces mêmes sujets, sur des coupes hippocampiques adjacentes. La fixation de l'agoniste [¹⁸F]-F13640 montre une diminution précoce des récepteurs 5-HT_{1A} dans l'aire CA1, évoluant de manière parallèle aux stades de Braak, alors que la fixation de l'antagoniste [¹⁸F]-MPPF diminue plus tardivement, lors de la perte neuronale chez ces mêmes sujets. Ces premiers résultats in vitro soutiennent le concept d'imagerie fonctionnelle utilisant des radiotraceurs TEP agonistes dans de futures études cliniques. Le [¹⁸F]-F13640 est actuellement en cours de validation radiopharmaceutique afin de préparer son passage à l'homme en imagerie.

P-55

Impact du microbiote intestinal dans un modèle murin de Maladie d'Alzheimer

Authors

Patrizia GIANNONI (1), Bérengère COUPE (2), Florence GAVEN (1), Kevin BARANGER (3), S. RIVERA (3), Rémy BURCELIN (2, 4), S. CLAEYSEN (1).

(1) CNRS, UMR-5203, Inserm, U661, Institut de Génomique Fonctionnelle, Université de Montpellier, Montpellier, France.

(2) Vaiomer SAS, Labège, France.

(3) Aix-Marseille Université, NICN, UMR 7259, Marseille, France.

(4) INSERM U1048, I2MC, Toulouse, France.

Abstract

Introduction et objectifs : Durant la dernière décennie, une série d'études a mis en évidence le rôle du microbiote intestinal sur l'humeur et la fonction cognitive. La complexité et la diversité des micro-organismes qui peuplent notre intestin (microbiote humain) peuvent influencer notre état de santé et en particulier dans jouer un rôle dans les troubles affectant le système nerveux central. Il est maintenant généralement admis qu'un axe dynamique intestin-cerveau, matérialisé au travers d'une matrice de tissus et d'organes (cerveau, glandes, intestins, cellules immunitaires et microbiote intestinal), communique de manière multi-directionnelle et complexe pour maintenir l'homéostasie, tout au long de notre vie.

Dans ce contexte, nous posons une question provocante : la composition du microbiote intestinal impacte-t-elle l'évolution de la maladie d'Alzheimer?

Méthodes : Nous avons réalisé le transfert de la flore microbienne de souris transgéniques 5XFAD (dépôts de plaques β -amyloïdes élevés chez ces animaux) jeunes et âgées chez de jeunes souris naïves (C57Bl/6) âgées de 2 mois. Ce transfert adoptif de microbiote intestinal a été réalisé par gavage 2 fois par semaines durant 2 mois. Les performances cognitives des souris ont été déterminées par le test de reconnaissance de l'objet nouveau (NOR). Nous avons également initié une étude métagénomique du transcriptome bactérien cérébral.

Résultats : La transplantation de microbiote de souris modèles de maladie d'Alzheimer a altéré les performances cognitives des jeunes souris réceptrices. Parallèlement, le transfert adoptif du microbiote intestinal de souris âgées non-transgéniques impacte également les performances de discrimination des animaux. Une analyse préliminaire du transcriptome bactérien a montré une accumulation différentielle des différents taxons bactériens dans le cerveau de souris 5XFAD, par rapport aux animaux de type sauvage provenant des mêmes portées.

Conclusion : Nos données surprenantes suggèrent que la composition du microbiote intestinal est altérée dans un modèle murin de maladie d'Alzheimer et que cette dysbiose est délétère pour les performances cognitives des animaux. Nos données montrent également qu'un microbiote intestinal âgé diminue les capacités mnésiques des animaux transplantés. Compte tenu de l'importance du microbiote intestinal commensal dans la régulation des processus cognitifs et liés au vieillissement, nous postulons qu'une dysbiose intestinale pourrait influencer la progression de la maladie d'Alzheimer et que les biomarqueurs bactériens pourrait être trouvés dans le sang.