

# LE CHAT AGE COMME MODELE TRANSLATIONNEL DE MALADIES NEURODEGENERATIVES CHEZ L'HOMME, APPROCHES HISTOLOGIQUE ET PAR IRM

---

THESE  
pour obtenir le titre de  
DOCTEUR VETERINAIRE

DIPLOME D'ETAT

*présentée et soutenue publiquement  
devant l'Université Paul-Sabatier de Toulouse*

*par*

**ESCUDIER-DONNADIEU Marie**  
Née le 12/12/1995 à TOULOUSE (31)

et

**LIMOZIN Adrien**  
Né le 17/08/1996 à SAINT-ETIENNE (42)

**Directeur de thèse : M. Giovanni MOGICATO**

---

## JURY

PRESIDENTE :  
**Mme Isabelle BERRY**

Professeure à l'Université Paul-Sabatier de TOULOUSE

ASSESEURS :  
**M. Giovanni MOGICATO**  
**Mme Alexandra DEVIERS**

Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE  
Maître de Conférences à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE



**MINISTÈRE DE L'AGRICULTURE ET DE L'ALIMENTATION  
ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE DE TOULOUSE**

Directeur : Professeur Pierre SANS

**PROFESSEURS CLASSE  
EXCEPTIONNELLE**

- M. **BERTAGNOLI Stéphane**, *Pathologie infectieuse*
- M. **BOUSQUET-MELOU Alain**, *Pharmacologie – Thérapeutique*
- M. **BRUGERE Hubert**, *Hygiène et Industrie des aliments d'Origine animale*
- Mme **CHASTANT-MAILLARD Sylvie**, *Pathologie de la Reproduction*
- Mme **CLAUW Martine**, *Pharmacie-Toxicologie*
- M. **CONCORDET Didier**, *Mathématiques, Statistiques, Modélisation*
- M. **DELVERDIER Maxence**, *Anatomie Pathologique*
- M. **ENJALBERT Francis**, *Alimentation*
- Mme **GAYRARD-TROY Véronique**, *Physiologie de la Reproduction, Endocrinologie*
- Mme **HAGEN-PICARD, Nicole**, *Pathologie de la reproduction*
- M. **MEYER Gilles**, *Pathologie des ruminants*
- M. **PETIT Claude**, (Emérite) - *Pharmacie et Toxicologie*
- M. **SCHELCHER François**, *Pathologie médicale du Bétail et des Animaux de Basse-cour*
- Mme **TRUMEL Catherine**, *Biologie Médicale Animale et Comparée*

**PROFESSEURS 1°  
CLASSE**

- M. **BAILLY Jean-Denis**, *Hygiène et Industrie des aliments*
- Mme **BOURGES-ABELLA Nathalie**, *Histologie, Anatomie pathologique*
- Mme **CADIERGUES Marie-Christine**, *Dermatologie Vétérinaire*
- M. **DUCOS Alain**, *Zootéchnie*
- M. **FOUCRAS Gilles**, *Pathologie des ruminants*
- M. **GUERIN Jean-Luc**, *Aviculture et pathologie aviaire*
- M. **JACQUIET Philippe**, *Parasitologie et Maladies Parasitaires*
- Mme **LACROUX Caroline**, *Anatomie Pathologique, animaux d'élevage*
- Mme **LETRON-RAYMOND Isabelle**, *Anatomie pathologique*
- M. **LEFEBVRE Hervé**, *Physiologie et Thérapeutique*
- M. **MAILLARD Renaud**, *Pathologie des Ruminants*

**PROFESSEURS 2°  
CLASSE**

- Mme **BOULLIER Séverine**, *Immunologie générale et médicale*
- Mme **DIQUELOU Armelle**, *Pathologie médicale des Equidés et des Carnivores*
- M. **GUERRE Philippe**, *Pharmacie et Toxicologie*
- Mme **MEYNADIER Annabelle**, *Alimentation animale*
- M. **MOGICATO Giovanni**, *Anatomie, Imagerie médicale*
- Mme **PAUL Mathilde**, *Epidémiologie, gestion de la santé des élevages avicoles*
- M. **RABOISSON Didier**, *Médecine de population et Économie de la santé animale*

**PROFESSEURS CERTIFIÉS DE L'ENSEIGNEMENT  
AGRICOLE**

- Mme **MICHAUD Françoise**, *Professeur d'Anglais*
- M. **SEVERAC Benoît**, *Professeur d'Anglais*

**MAITRES DE CONFERENCES HORS  
CLASSE**

- M. **BERGONIER Dominique**, *Pathologie de la Reproduction*  
Mme **CAMUS Christelle**, *Biologie cellulaire et moléculaire*  
M. **JAEG Jean-Philippe**, *Pharmacie et Toxicologie*  
M. **LYAZRHI Faouzi**, *Statistiques biologiques et Mathématiques*  
M. **MATHON Didier**, *Pathologie chirurgicale*  
Mme **PALIERNE Sophie**, *Chirurgie des animaux de compagnie*  
Mme **PRIYMENKO Nathalie**, *Alimentation*  
M. **VOLMER Romain**, *Microbiologie et Infectiologie*

**MAITRES DE CONFERENCES (classe  
normale)**

- M. **ASIMUS Erik**, *Pathologie chirurgicale*  
Mme **BRET Lydie**, *Physique et Chimie biologiques et médicales*  
Mme **BIBBAL Delphine**, *Hygiène et Industrie des Denrées alimentaires d'Origine animale*  
Mme **BOUHSIRA Emilie**, *Parasitologie, maladies parasitaires*  
M. **CONCHOU Fabrice**, *Imagerie médicale*  
M. **CORBIERE Fabien**, *Pathologie des ruminants*  
Mme **DANIELS Hélène**, *Immunologie- Bactériologie-Pathologie infectieuse*  
Mme **DAVID Laure**, *Hygiène et Industrie des aliments*  
Mme **DEVIERS Alexandra**, *Anatomie-Imagerie*  
M. **DIDIMO IMAZAKI Pedro**, *Hygiène et Industrie des aliments*  
M. **DOUET Jean-Yves**, *Ophtalmologie vétérinaire et comparée*  
Mme **FERRAN Aude**, *Physiologie*  
Mme **GRANAT Fanny**, *Biologie médicale animale*  
Mme **JOURDAN Géraldine**, *Anesthésie - Analgésie*  
Mme **LALLEMAND Elodie**, *Chirurgie des Equidés*  
Mme **LAVOUE Rachel**, *Médecine Interne*  
M. **LE LOC'H Guillaume**, *Médecine zoologique et santé de la faune sauvage*  
M. **LIENARD Emmanuel**, *Parasitologie et maladies parasitaires*  
Mme **MEYNAUD-COLLARD Patricia**, *Pathologie Chirurgicale*  
Mme **MILA Hanna**, *Elevage des carnivores domestiques*  
M. **NOUVEL Laurent**, *Pathologie de la reproduction*  
M. **VERGNE Timothée**, *Santé publique vétérinaire – Maladies animales règlementées*  
Mme **WASET-SZKUTA Agnès**, *Production et pathologie porcine*

**CHARGES D'ENSEIGNEMENT CONTRACTUELS**

- M. **FERCHIOU Ahmed**, *Economie, production animale*,  
M. **LEYNAUD Vincent**, *Médecine interne*  
Mme **ROBIN Marie-Claire**, *Ophtalmologie*  
Mme **SOUVESTRE Marie**, *Production et pathologie aviaire*  
Mme **TOUSSAIN Marion**, *Pathologie des équidés*

**ENSEIGNANT DE PREMIERE ANNEE COMMUNE AUX ETUDES  
VETERINAIRES**

- Mme **GAUCHARD Cécile**, *Biologie-écologie-santé*

**ASSISTANTS D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE  
CONTRACTUELS**

- M **BESSIERE Pierre**, *Microbiologie infectiologie*  
Mme **BLONDEL Margaux**, *Chirurgie des animaux de compagnie*  
M. **CARTIAUX Benjamin**, *Anatomie-Imagerie médicale*  
M. **COMBARROS-GARCIA Daniel**, *Dermatologie vétérinaire*  
M. **GAIDE Nicolas**, *Histologie, Anatomie Pathologique*  
M. **JOUSSERAND Nicolas**, *Médecine interne des animaux de compagnie*  
M. **LESUEUR Jérémy**, *Gestion de la santé des ruminants – Médecine collective de précision*  
M. **TOUITOU Florian**, *Alimentation animale*



---

## Remerciements

### **À Madame la Professeure Isabelle Berry,**

Professeure à l'Université Paul Sabatier de Toulouse et Praticien Hospitalier

*Pour nous avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de ce jury de thèse,  
Hommages respectueux.*

### **À Monsieur le Professeur Giovanni Mogenicato,**

Professeur d'Anatomie – Imagerie Médicale à l'école Nationale Vétérinaire de  
Toulouse

*Pour nous avoir fait l'honneur d'accepter d'être notre directeur de thèse, pour nous  
avoir guidé et conseillé tout au long de notre scolarité et de notre travail de  
recherche.*

### **À Madame la Docteure Alexandra Deviers,**

Maître de Conférences en Anatomie – Imagerie Médicale à l'école Nationale  
Vétérinaire de Toulouse

*Pour avoir accepté d'être assesseur de notre thèse, pour votre disponibilité et votre  
soutien. Sincères remerciements*



---

## Table des matières

<b>Remerciements</b>	<b>6</b>
<b>Table des matières</b>	<b>8</b>
<b>Table des illustrations</b>	<b>11</b>
<b>Partie 1 : Approche comparative du syndrome de dysfonctionnement cognitif félin (SDCF) et de la maladie d'Alzheimer (MA).</b>	<b>16</b>
<b>I. Comparaison de la maladie d'Alzheimer (MA) et du syndrome de dysfonctionnement cognitif félin (SDCF)</b>	<b>17</b>
1. Comparaison épidémiologique et clinique	17
A. Données épidémiologiques	17
B. Stades de la maladie d'Alzheimer	19
C. Approche clinique comparative	20
2. Rappels anatomiques et histologiques :	22
A. Neurones et cellules gliales : unités fondamentales du tissu nerveux	22
B. Organisation de l'encéphale : de l'échelle macroscopique à l'échelle tissulaire	24
3. Physiopathologie comparée de la MA et du SDCF	28
A. Une lésion macroscopique : l'atrophie cérébrale	28
a. Accumulation extra-cellulaire de peptides $\beta$ -amyloïde	31
b. Comparaison de la nature et de la morphologie des dépôts amyloïdes	33
c. Distribution des plaques amyloïdes	34
C. Pathologie tau 36	
a. Hyperphosphorylation de la protéine tau	36
b. Formation de « neurofibrillary tangles » (NFT) chez le chat	37
c. Localisation et évolution des lésions tau chez l'Homme et chez le chat	38
<b>II. Bases physiques de l'IRM</b>	<b>40</b>
1. Rappels	40
A. Rappels sur la composition de la matière	40
B. Rappels sur le spin et ses conséquences	41
C. Intérêts de l'hydrogène	42
2. Résonance magnétique : absorption	42
A. Vecteur d'aimantation macroscopique	43
B. Schématisation de l'IRM	43
C. Fréquence de Larmor	44
D. Décomposition du vecteur dans le repère	44
E. Application du champ tournant B1 : Onde RF	45
3. Résonance magnétique : relaxation	47



A. Relaxation spin-réseau ou T1	47
B. Relaxation spin-spin ou T2	49
C. Signal RMN : FID et notion de T2*	49
a. FID	49
b. Notion de T2*	51
4. Acquisition en contraste T1 ou T2	51
A. Influence du temps de répétition	51
B. Influence du temps d'écho	52
C. Pondération en T1 ou T2	53
D. Contraste du système nerveux central	54
a. Pondération en T1	54
b. Pondération en T2	55
c. Bilan	56
5. Acquisition de l'image IRM	57
A. Composition d'une image	57
B. Repérage dans l'espace	57
a. Sélection du plan de coupe	58
b. Codage en phase	59
c. Codage en fréquence	60
d. Matrice finale	61
6. Reconstruction de l'image	61
A. Notion de transformée de Fourier	61
B. Plan de Fourier ou espace des « k »	61
7. Imagerie de diffusion	62
A. Principe de l'IRM de diffusion	62
B. Diffusion Isotrope/Anisotrope	63
a. Définitions	63
b. Propriétés du tissu nerveux	64
C. Anisotropie fractionnelle	64
D. Coefficient de diffusion apparent (CDA)	66
<b>III. Principe de la coloration histologique et immunohistochimique</b>	<b>67</b>
1. Coloration normale du SNC	67
A. Contraste de la substance grise :	68
B. Contraste de la substance blanche	69
C. Et chez le chat ?	70
2. Histoire de la mise en évidence de la MA	70
A. Pathologie tau chez l'Homme : des premières colorations à la mise en évidence immunohistochimique	70

B. Mise en évidence de la pathologie A $\beta$	72
3. Utilisation de marqueurs spécifique chez le chat et pour le SDCF	73
A. A $\beta$ 42 : indicateur principal de la pathologie amyloïde	73
B. Pathologie tau : marqueur AT8	73
<b>IV. Objectifs de l'étude</b>	<b>75</b>
<b>Partie 2 : Apports expérimentaux</b>	<b>76</b>
<b>I. Matériels et méthodes</b>	<b>77</b>
1. Animaux et protocoles	77
A. Sujets	77
B. Protocole anesthésique pour l'acquisition d'images IRM	77
2. Acquisition des séquences IRM en pondération T1, T2 et de la DTI	78
A. Acquisition des images	78
3. Analyse histologique d'un cerveau de chat âgé	81
A. Protocole d'euthanasie et de fixation des cerveaux	81
B. Préparation des lames d'observations	82
<b>II. Résultats</b>	<b>83</b>
1. Résultats préliminaires	83
2. Comparaison voxel à voxel de la Fractional Anisotropy (FA) : Analyse des séquences obtenues en imagerie de diffusion	85
A. Légendes et identification des structures	85
B. Projection et interprétation des différences d'anisotropie fractionnelle sur le template	86
a. Thalamus	87
b. Capsule interne	88
3. Coupes colorées à l'hémalun-éosine	90
<b>III. Discussion et limites</b>	<b>93</b>
1. Limite de l'utilisation de valeurs l'anisotropie fractionnelle	93
2. Limites statistiques	94
<b>V. Perspectives</b>	<b>95</b>
<b>Conclusion générale : le chat est-il est bon modèle d'étude ?</b>	<b>97</b>
<b>Bibliographie</b>	<b>100</b>
<b>Annexes</b>	<b>121</b>

---

## Table des illustrations

Figure 1 : Causes potentielles de changement de comportement chez le chat âgé (*Gunn-Moore et al., 2007*), p18

Figure 2 : Modèle d'évolution de la maladie d'Alzheimer (*Sperling et al., 2011*), p20

Figure 3 : Schéma de la structure du neurone (*Bear et al., 2016*), p22

Figure 4 : Les cellules gliales (*vetopsy.fr, 2020*), p23

Figure 5 : Organisation des 6 couches ( I à VI) du cortex cérébral (*Young et al., 2010*), p24

Figure 6 : Vue latérale gauche d'un encéphale de Chien. *Illustration réalisée à partir d'une photographie fournie par l'unité pédagogique d'Anatomie de l'ENVT (Jean Sautet).* p25

Figure 7 : L'archéocortex (*cours d'anatomie de l'ENVT*), p26

Figure 8 : Noyau caudé (*cours d'anatomie de l'ENVT*), p26

Figure 9 : Coupe histologique du cervelet (à gauche) et présentation de ses différentes couches (à droite) (*histoblog.viabloga.com*), p27

Figure 10 : Vue latérale et schématique du système ventriculaire (*cours d'anatomie de l'ENVT*), p28

Figure 11 : Différences morphologiques comparées entre un cerveau sain et un cerveau atteint de MA (*Alzheimer's Association, 2014*), p29

Figure 12 : atrophie cérébrale lors du vieillissement du chat et élargissement des ventricules latéraux (*Ozsoy et al., 2010*), p31

Figure 13 : voies métaboliques engageant l'APP (*Coronel et al., 2018*), p32

Figure 14 : Comparaison des plaques séniles d'un chat âgé de 22,1 ans (a) et d'un Homme atteint de la MA (d) (*Fiock et al., 2019*), p33

Figure 15 : Agrégation  $\beta$ -amyloïde dans les couches corticales IV et VI chez un chat âgé de 22,1 ans (*Fiock et al., 2019*), p34

Figure 16 : Détection de dépôts  $\beta$ -amyloïdes dans les encéphales de chats âgés de 17,9 ans (c) et 22,1 ans (d) (*Fiock et al., 2019*), p35

Figure 17: (C) Détection par immunohistochimie de dépôts B-amyloïde dans la couche de Purkinje du cervelet. (D) Zoom sur la zone d'intérêt (*Landsberg, 2010*), p35

Figure 18 : Evolution spatio-temporelle chez l'Homme des plaques amyloïdes en 5 phases selon Thal (*Thal et al., 2002*), p36

Figure 19 : Pathologie tau au stade fœtus, à 4 et 19 ans mise en évidence par immunohistochimie (AT8) (*Chambers et al., 2015*), p38

Figure 20 : Schéma récapitulatif de l'évolution spatio-temporelle d'apparition des NFTs (plus le nuance est foncée, plus la densité de NFTs est élevée) (*Serrano-Pozo et al., 2011*), p39

Figure 21 : Composition des nucléons (*Kastler et al., 2011*), p41

Figure 22 : Représentation des vecteurs  $\vec{S}$  et  $\vec{\mu}$  (*Kastler et al., 2011*), p41

Figure 23 : Moment magnétique intrinsèque d'un atome (*Kastler et al., 2011*), p42

Figure 24 : Schématisation de l'IRM par un cylindre, p43

Figure 25 : Vecteur d'aimantation macroscopique dans le champ  $\vec{B}_0$  (*Kastler et al., 2011*), p44

Figure 26 : Précession de Larmor (*Kastler et al., 2011*), p44

Figure 27 : Composante du vecteur d'aimantation macroscopique  $\vec{M}$  (*Kastler et al., 2011*), p45

Figure 28 : Application d'une Onde RF  $90^\circ$  sur un système à l'équilibre dans le champs  $\vec{B}_0$  (*Kastler et al., 2011*), p46

Figure 29 : Composante transversale  $\vec{M}_{xy}$  du vecteur M lors de l'application d'une Onde RF  $90^\circ$  (*Kastler et al., 2011*), p46

Figure 30 : Application d'une Onde RF  $180^\circ$  sur un système à l'équilibre dans le champs  $\vec{B}_0$  (*Kastler et al., 2011*), p47

Figure 31 : Courbe de repousse de  $\vec{M}_z$  en fonction du T1 (*Kastler et al., 2011*), p48

Figure 32 : Courbe de décroissance de  $\vec{M}_{xy}$  en fonction du T2 (*Kastler et al., 2011*), p49

Figure 33 : Spirale décrite par le vecteur d'aimantation macroscopique M lors de la relaxation (*Kastler et al., 2011*), p50

Figure 34 : Acquisition du FID et conversion en signal sinusoïdal (*Kastler et al., 2011*), p50

Figure 35 : Influence des inhomogénéités de  $B_0$  sur le FID (*Kastler et al., 2011*), p51

Figure 36 : Influence du Temps de répétition sur le contraste en T1 (*Kastler et al., 2011*), p52

Figure 37 : Influence du Temps d'écho sur le contraste en T2 (*Kastler et al., 2011*), p53

Figure 38 : Séquence pondérée en T1 (*Kastler et al., 2011*), p54

Figure 39 : Séquence pondérée en T2 (TR=2s) et en densité protonique (*Kastler et al., 2011*), p55

Figure 40 : Définitions pixel/voxel/FOV (*Kastler et al., 2011*), p57

Figure 41 : Addition du champ  $\vec{G}_z$  avec  $\vec{B}_0$  (*Kastler et al., 2011*), p58

Figure 42 : Sélection d'un plan de coupe grâce au gradient  $G_{ss}$  (*Kastler et al., 2011*), p59

Figure 43 : Création d'un codage en phase, p60

Figure 44 : Codage en phase d'une matrice 3x3 (*Kastler et al., 2011*), p60

Figure 45 : Codage en fréquence (*Kastler et al., 2011*), p60

Figure 46 : Couple [vitesse,phase] associé à chaque carré de la matrice (*Kastler et al., 2011*), p61

Figure 47 : Anisotropie dans le tissu nerveux et conséquences (*Kastler et al., 2011*), p64

Figure 48 : Caractérisation du mouvement ellipsoïdale des molécules d'eau dans la substance blanche (*Kastler et al., 2011*), p65

Figure 49 : Calcul de CDA (*Kastler et al., 2011*), p66

Figure 50 : Clés de reconnaissance des éléments de la substance grise, p68

Figure 51 : Aspect histologique à l'hémalun-éosine de la substance grise. (*Young et al., 2010 ; Garman 2011*), p69

Figure 52 : Aspect histologique à l'hémalun-éosine de la substance blanche. x 554, (*Garman 2011 ; Zachary 2012*), p69

Figure 53 : Dessin original de Alois Alzheimer (1864-1915), p70

Figure 54 : DNF (flèche noire) mises en évidence par IHC avec des anticorps anti Ser 396 de la protéine tau phosphorylée dans le néocortex humain (échelle : 36  $\mu\text{m}$ ) (*Yu et al., 2011*), p71

Figure 55 : Présentation des anticorps utilisés dans la mise en évidence de la protéine tau hyperphosphorylé et leur cibles, p71

Figure 56 : Plaque sénile chez l'Homme avec immunomarquage du peptide A $\beta$  (vert) et coloration par le rouge Congo en microscopie confocale. x830. Cœur de la plaque sénile : double marquage (rouge Congo et IHC). (*Duyckaerts et al., 1999*), p72

Figure 57 : Comparaison de la phosphorylation de tau entre le chat, le chien et l'Homme par Western blot. (C: vieux chat; OD: vieux chien; YD: jeune chien; Hu: tissu AD humain) (*Head et al., 2005*), p74

Figure 58 : Positionnement de la tête d'un chat dans l'IRM 3T de l'UMR 1214 ToNIC, p78

Figure 59 : Antenne de type « coude » utilisée pour l'acquisition des séquences IRM, p78

Figure 60 : Template obtenu à partir des 13 chats inclus dans l'étude, p80

Figure 61 : Projection des différences de fractions d'anisotropie entre les deux groupes sur le template, p80

Figure 62 : Encéphale du chat placé dans le moule, coupes de 4 mm d'épaisseur, p82

Figure 63 : Recoupes d'encéphale placées dans les cassettes histologiques, p82

Figure 64 : Volume(ou surface) des différentes structures pondéré par le volume de l'encéphale pour les chats jeunes et âgés, chaque point représente un individu, la moyenne et l'erreur standard apparaissent en noir pour les deux groupes. (Boudou, 2020), p84

Figure 65 : Template à partir d'encéphales de Chats, IRM de diffusion : cartes des valeurs de fraction d'anisotropie moyenne sur des coupes sagittale/frontale et transversale passant par les thalami, p85

Figure 66 : Projection voxel à voxel des cartes d'anisotropie fractionnelle sur le template, p87

Figure 67 : Coupes transversales du cerveau du chat âgé, hémisphère cérébral droit : au niveau du septum (A), de la commissure rostrale (B), du corps géniculé (C), du lobe frontal (D) et du mésencéphale (E). Chaque coupe est comparée avec la coupe correspondante de l'article de L. Poncelet (2019) (encadré avec coupes vertes), p90-91

Figure 68 : Tissus histologiques de la substance grise, capsule interne et thalamus (coloration HE), x65, p92

Figure 69 : Intérêt de l'utilisation de méthodes à haute fréquence angulaire (M. Decoteaux, 2010), p94

Annexe 1 : Démonstration de la fréquence de Larmor, p121

Annexe 2 : Notion de temps d'écho (TE) et phénomène d'écho de spin, p121

Annexe 3 : Densité de protons du LCR, p122

Annexe 4 : Création du gradient Gz, p123

Annexe 5 : La transformée de Fourier, p124

Annexe 6 : Séquence EPI-SE, p125

Annexe 7 : Acquisition d'une image de diffusion, p126

Annexe 8 : L'immunohistochimie, p127

Annexe 9 : Etapes de conservation des encéphales de chat, p128

**Sujet : Le chat âgé comme modèle translationnel de maladies neuro-dégénératives chez l'Homme, approches histologiques et par IRM.**

**Problématique : le chat peut-il être un bon modèle d'étude de la maladie d'Alzheimer ?**

Le syndrome de dysfonctionnement cognitif canin est une pathologie très largement décrite dans la littérature. Dans cette dynamique, une étude menée en 1995 (*Ruehl et al., 1995*) révèle que les chiens atteints sont d'excellents modèles d'étude de pathologies neuro-dégénératives humaines, notamment pour la maladie d'Alzheimer. Ce précédent syndrome canin existe aussi chez le chat, malgré une bibliographie beaucoup moins variée sur ce sujet. Face à une prévalence de la maladie d'Alzheimer en constante augmentation et un manque de traitements efficaces, il est essentiel de trouver des modèles permettant d'étudier le plus fidèlement possible cette maladie afin, à terme, de la détecter et de la prendre en charge le plus précocement possible.

**Partie 1 : Approche comparative du syndrome de dysfonctionnement cognitif félin (SDCF) et de la maladie d'Alzheimer (MA).**



# I. Comparaison de la maladie d'Alzheimer (MA) et du syndrome de dysfonctionnement cognitif félin (SDCF)

## 1. Comparaison épidémiologique et clinique

### A. Données épidémiologiques

La maladie d'Alzheimer (MA) est une maladie neuro-dégénérative découverte par le Docteur A. Alzheimer en 1906. Elle affecte le tissu cérébral de l'Homme et entraîne une perte progressive et irréversible de la mémoire, des troubles du comportement et une altération de la qualité de vie. Il existe 2 formes de la maladie : la forme sporadique, qui est la plus fréquente, et la forme familiale, qui possède un caractère héréditaire. Aujourd'hui, 900 000 personnes sont atteintes en France, 60% de femmes et 40% d'hommes. Parmi ces derniers, seuls 1,2 à 2% sont des cas familiaux ou héréditaires (*Inserm, 2019*).

Cette maladie, bien que rare avant l'âge de 65 ans, voit sa prévalence croître avec la population mondiale et l'espérance de vie humaine. En effet, un modèle d'évolution de la prévalence de la maladie d'Alzheimer aux Etats-Unis a été créé en 1997 par le professeur R. Brookmeyer et son équipe. Ce modèle, bien que présentant certaines limites, car les prévalences utilisées dans l'étude dépendent des critères diagnostics utilisés, prévoit une multiplication de la prévalence de l'affection par 3,7 en 50 ans (*Brookmeyer et al., 1997*). Enfin, cette étude s'intéresse au taux d'incidence de la maladie selon l'âge des individus considérés et révèle que ce dernier double tous les 5 ans après 65 ans. La mise en relation entre ces données et notre description de la population mondiale souligne une nouvelle fois l'intérêt de rechercher de bons modèles d'étude de cette affection, afin de trouver des traitements efficaces.

De la même manière que pour l'Homme, les progrès en médecine vétérinaire ont permis une augmentation de la longévité des carnivores domestiques. Cette hausse a pour conséquence directe l'augmentation de prévalence de pathologies dites « gériatriques », notamment le syndrome de dysfonctionnement cognitif (SDC). Ce dernier est très largement décrit dans l'espèce canine. Une étude épidémiologique menée en 2010 sur un groupe de 497 chiens âgés de plus de 8

ans, rapporte une prévalence du syndrome de 14,2% (Salvin et al., 2010). La bibliographie indique également une proximité lésionnelle entre le SDC canin et la MA, si bien que le chien atteint semble être un bon modèle d'étude de pathologies neuro-dégénératives humaines telle que la maladie d'Alzheimer (Ruehl et al, 1995).

A l'image du chien, le nombre de chats dit « âgés » augmente, ce qui implique une hausse du nombre d'individus présentant des troubles dues à la sénilité. Effectivement, 28% des chats âgés de 11 à 14 ans développent un problème de comportement compatible avec un dysfonctionnement cognitif, chiffre qui dépasse les 50% si l'on considère les chats de plus de 15 ans (Gunn-Moore et al., 2007).

#### **Box 1. Potential causes of behavioural changes in geriatric cats**

- Arthritis (the pain and/or dysfunction of arthritis is often underrecognised in elderly cats)\*
- Systemic hypertension (high blood pressure may either be primary or secondary to, for example, hyperthyroidism, renal failure, diabetes mellitus, acromegaly or hyperadrenocorticism)
- Hyperthyroidism
- Chronic renal failure
- Diabetes mellitus
- Urinary tract infection
- Gastrointestinal disease
- Liver disease
- Neurological defects (either sensory or motor deficits)
- Reduced vision or hearing
- Brain tumours (for example, lymphoma, meningioma)
- Infectious disease (for example, FIV, FeLV, toxoplasmosis, FIP or, perhaps, Borna disease)
- Dental or periodontal disease
- Inflammatory disease in general
- Pain in general
- True behavioural problems
- Cognitive dysfunction syndrome

\*The importance of arthritis should not be overlooked. Radiographic evidence of degenerative joint disease is present in 70 to 90 per cent of cats over 10 years of age (Hardie and others 2002, Clarke and others 2005). Associated pain and/or dysfunction can result in reduced activity and mobility (Clarke and Bennett 2006), aggression, altered interactions with the family and/or loss of litter box training (Haupt and Beaver 1981). When asked, most owners list the diseases that they see in their older cats in a different order to the list generated by veterinary surgeons. Top of the owner's list is arthritis, and this is followed by kidney failure, deafness, blindness, hyperthyroidism, bronchitis and dental problems (V. Halls, personal communication). Owners can help their arthritic cats by adjusting their house; for example, by moving food and water bowls to lower surfaces, adding ramps to allow easier access to favoured sleeping areas and placing low-sided litter boxes within easy cat reach.

Figure 1 : Causes potentielles de changement de comportement chez le chat âgé (Gunn-Moore et al., 2007)

Bien évidemment, ces troubles peuvent avoir pour origine diverses affections : l'arthrose, l'hyperthyroïdie, l'hypertension systémique ou encore la maladie rénale chronique. La figure 1 regroupe l'ensemble des causes potentielles de modifications comportementales chez les chats vieillissants. Ce n'est qu'une fois que ces dernières ont été exclues que le diagnostic de syndrome de dysfonctionnement cognitif félin peut être envisagé.

Ainsi, une étude, s'intéressant à la prévalence de ce syndrome, considère une population de 154 chats âgés de 11 à 21 ans. Les propriétaires ont répondu à un questionnaire pré-établi concernant le comportement de leur chat et des analyses de sang et d'urines ont été réalisées pour chaque individu. Il apparaît que 44% des cas présentent un trouble comportemental. Si l'on soustrait les individus ayant une affection concomitante expliquant ce changement de comportement, nous obtenons le nombre de chat étant possiblement atteint du SDCF : 36%. L'étude révèle également que, à l'image de la maladie d'Alzheimer, plus l'âge du chat est avancé plus sa probabilité de développement de symptômes associés au syndrome est importante (Moffat *et al.*, 2003).

Ces chiffres questionnent donc la possibilité d'utiliser le chat comme modèle d'étude de la maladie d'Alzheimer. Dans cette hypothèse, nous allons dans les parties suivantes présenter une approche comparative clinique et physiopathologique de la maladie d'Alzheimer et du syndrome de dysfonctionnement cognitif félin.

## **B. Stades de la maladie d'Alzheimer**

La maladie d'Alzheimer et le syndrome de dysfonctionnement cognitif félin sont le résultat d'un vieillissement cérébral pathologique. La littérature explique que le processus à l'origine de la maladie d'Alzheimer débute plusieurs années, voire plusieurs décennies avant l'apparition des signes cliniques (Morris *et al.*, 2005). Cette fenêtre, située entre le début du processus et l'apparition des signes cliniques, constitue une importante opportunité pour une éventuelle intervention thérapeutique.

Si certaines affections peuvent être anticipées, telle que l'hypercholestérolémie est un indicateur précoce de la possible survenue d'un

infarctus par exemple, d'autres le sont plus difficilement. En effet, la difficulté dans l'élaboration de « stades » dans l'établissement de la maladie d'Alzheimer et l'absence de bio-marqueurs spécifiques permettant un suivi d'évolution rendent le diagnostic précoce de la MA complexe.

Une étude (*Sperling et al., 2011*) propose un modèle comprenant un stade pré-clinique, un stade où les désordres cognitifs sont légers (abrégé MCI : *Mild Cognitive Impairment*) et un stade de démence associé communément à la maladie d'Alzheimer. En revanche, un patient atteint de MCI n'évoluera pas forcément jusqu'au stade de démence. Dans cette même dynamique, un patient présentant des lésions correspondant au processus physiopathologique indiquant un stade pré-clinique ne suivra pas nécessairement la courbe représentée en figure 2. Cette figure est une hypothèse d'évolution impliquant la possibilité d'associer des processus physiopathologiques aux différents stades dans l'objectif de définir des bio-marqueurs caractéristiques de chacune des 3 étapes (pré-clinique, MCI, MA).

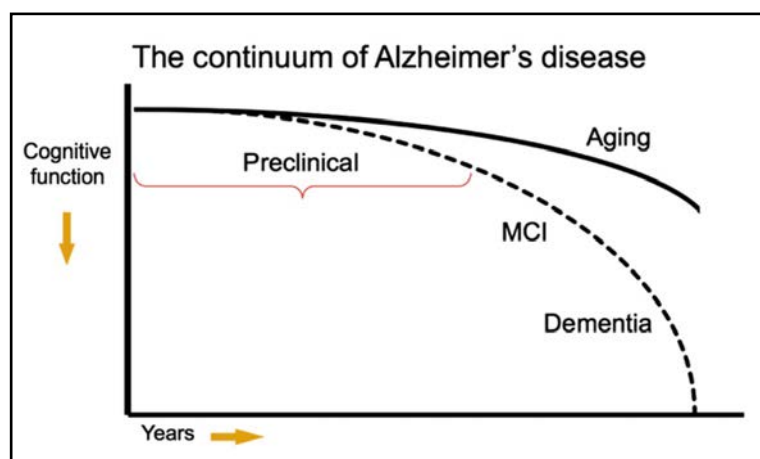


Figure 2 : Modèle d'évolution de la maladie d'Alzheimer (*Sperling et al., 2011*)

### C. Approche clinique comparative

Les troubles de la mémoire constituent le premier symptôme de la MA et concernent plus spécifiquement la mémoire épisodique, celle permettant d'enregistrer des événements vécus personnellement (*Tulving et al., 2001*). La mémoire sémantique, mémoire des mots et des connaissances générales, peut être précocement perturbée (*Perry et al., 2000*). Un autre des troubles de mémorisation est à considérer comme l'une des perturbations cognitives fondamentales de la MA :

la mémoire du travail, impliquée dans la performance de réalisation de tâches (*Belleville et al., 2003*).

Selon le stade de progression de la maladie, d'autres symptômes peuvent apparaître comme de l'aphasie (perte de la capacité de parler), de l'apraxie (incapacité d'effectuer des mouvements volontaires) ou encore de l'agnosie (troubles du raisonnement et difficultés de reconnaissance). La maladie d'Alzheimer est ainsi parfois renommée « maladie des 4A » : amnésie, aphasie, apraxie, agnosie. Pour finir, une personne atteinte de la MA peut aussi être sujette à des troubles de l'orientation, désorientations pouvant être spatiales ou temporelles.

La clinique du syndrome de dysfonctionnement cognitif félin se caractérise également par des troubles comportementaux. C'est un acronyme, « DISHA », qui résume l'ensemble des principaux signes observables lors d'atteinte :

- « Disorientation » : désorientation spatiale.
- « Interactions » : comportement agressif ou irritable.
- « Sleep-wake cycle » : augmentation du nombre de réveils spontanés lors de phases de sommeil, vocalisations nocturnes.
- « House soiling » : malpropreté et/ou marquage.
- « Activity » : errance, répétition d'action, baisse d'activité ...

D'autres signes sont également rapportés dans la bibliographie : altération de l'appétit, baisse de l'hygiène corporelle, vocalisation excessive ... (*Landsberg et al., 2010*). Les principales anomalies comportementales rapportées par les propriétaires de chats âgés sont la vocalisation excessive (61%), la malpropreté (27%) et la désorientation spatiale (22%) (*Landsberg et al., 2010*).

Ces manifestations cliniques similaires dans la MA et le SDCF ont pour origine des processus physiopathologiques qui peuvent également être rapprochés. Nous établirons cette comparaison après quelques rappels anatomiques.

## 2. Rappels anatomiques et histologiques :

### A. Neurones et cellules gliales : unités fondamentales du tissu nerveux

Le tissu nerveux est composé de neurones et de cellules gliales avec un ratio neurone/cellule gliale de 1,65/1 chez l'homme (*Sherwood et al., 2006*).

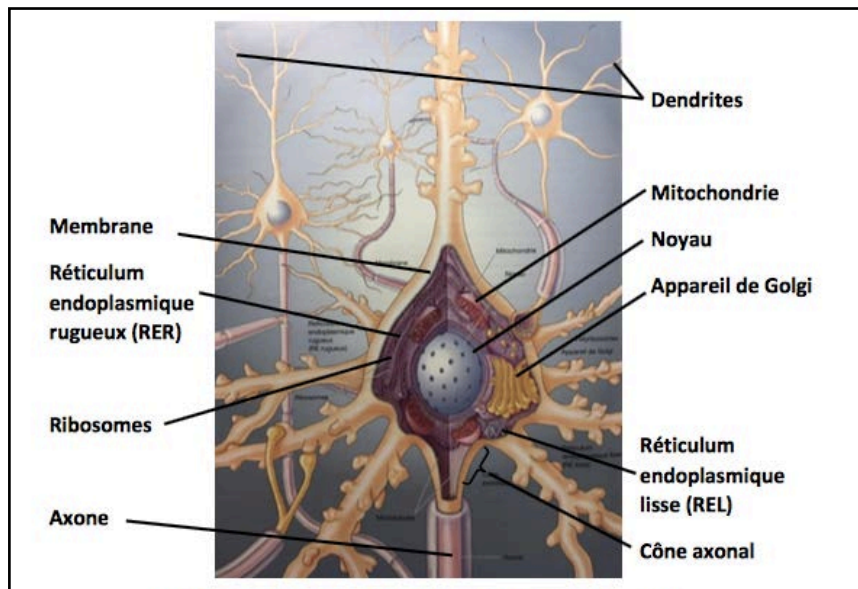


Figure 3 : Schéma de la structure du neurone (Bear et al., 2016)

Le neurone est l'unité fonctionnelle principale du cerveau. De morphologie et de taille variable en fonction de sa localisation et de sa fonction, ce sont des cellules hautement différenciées. Le neurone possède un corps cellulaire, d'où partent les dendrites, et un axone. Le regroupement des corps cellulaires forme la substance grise et l'ensemble des dendrites et axones myélinisés la substance blanche. Lors de stimulation, le signal électrique est réceptionné et intégré par les dendrites du neurones, transite jusqu'au corps cellulaire puis par l'axone jusqu'aux dendrites du neurone suivant. A l'échelle cellulaire, le neurone possède d'une part, un noyau volumineux, sphérique et nucléolé et d'autre part, un cytoplasme riche en organites (Figure 3).

Les cellules gliales se distinguent en quatre principaux types : les astrocytes, les oligodendrocytes, les épendymocytes et la microglie (Figure 4).

Les astrocytes sont les principales cellules gliales et se situent tant dans la substance grise que dans la substance blanche. Ils ont plusieurs rôles : réguler les mouvements des fluides, former une barrière appelée la « glia limitant » à la base de la pie-mère, participer à la formation de la barrière hémato-encéphalique, à l'élimination de l'excès de neurotransmetteurs sécrétés et à l'initiation de la cicatrisation lors de processus pathologiques. Morphologiquement, ce sont des cellules très grandes avec un noyau ovale entourées de prolongements cytoplasmiques leur donnant une forme étoilée caractéristique.

Les oligodendrocytes sont, de la même manière, présents dans les deux substances (grise et blanche) et leur rôle est de former et de maintenir les gaines de myéline.

Les épendymocytes, cellules épithéliales, permettent la régulation de l'homéostasie entre les cavités ventriculaires et le cerveau, régulent le flux de liquide cérébro-spinal et assurent la détoxification de nombreuses substances présentes dans le cerveau.

Les cellules microgliales sont les macrophages résidents du système nerveux central (SNC) et font parties du système immunitaire primaire.

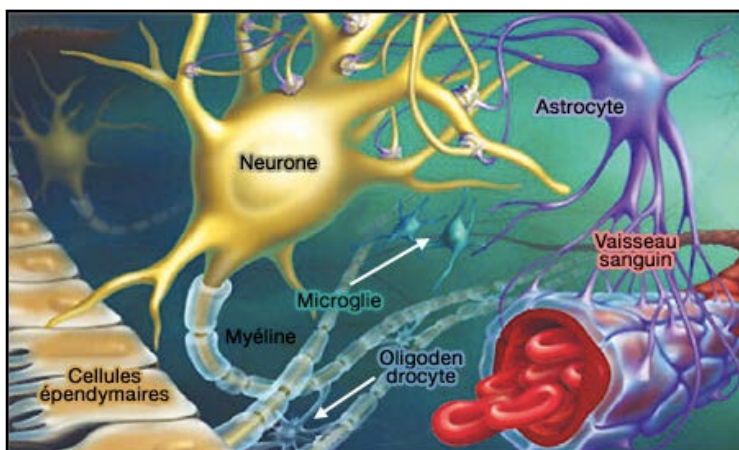


Figure 4: Les cellules gliales  
(vetopsy.fr, 2020)

## B. Organisation de l'encéphale : de l'échelle macroscopique à l'échelle tissulaire

L'organisation de l'encéphale est comparable entre l'espèce humaine et féline. Les cellules précédemment décrites s'organisent de telle sorte que trois parties se distinguent dans le cerveau : le télencéphale, le tronc cérébral et le métencéphale dorsal, communément appelé cervelet. Le télencéphale se divise en deux hémisphères présentant chacun un cortex regroupant les corps cellulaires neuronaux et formant la substance grise, une substance blanche interne composée des axones, et des noyaux, appelés noyaux de la base.

Le cortex est divisé en trois parties : le paléocortex, le néocortex et l'archéocortex. Chacun des trois cortex est constitué d'un nombre différents de couches cellulaires, ces dernières étant composées de neurones de cinq types morphologiques : les cellules pyramidales, les cellules étoilées (ou grains), les cellules de Martinotti, les cellules fusiformes et les cellules horizontales de Cajal (Young et al., 2010) (Figure 5).

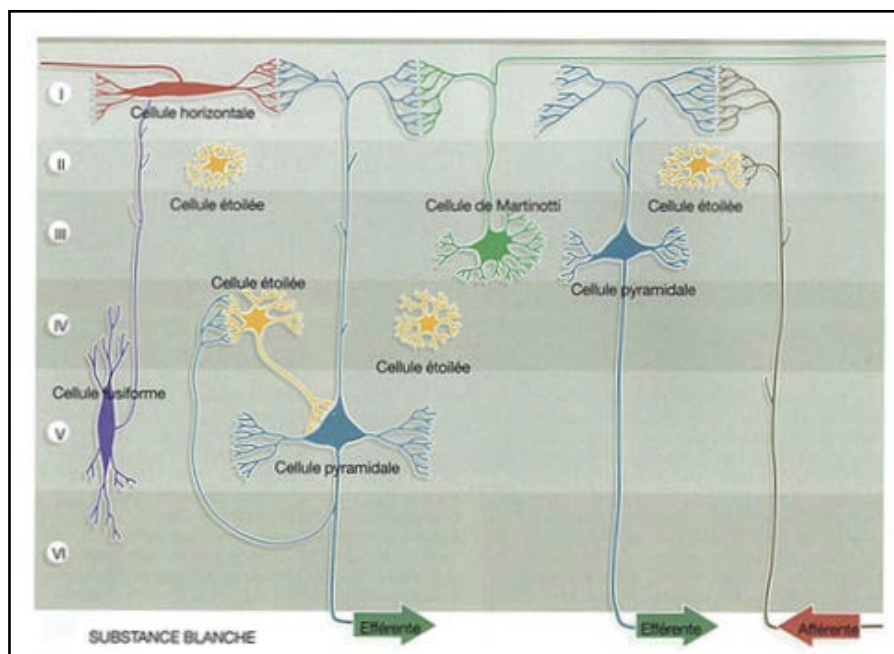


Figure 5 : Organisation des 6 couches ( I à VI) du cortex cérébral (Young et al., 2010)



Le paléocortex regroupe les lobes piriformes, les bulbes olfactifs, les pédoncules olfactifs et les tractus olfactifs. La commissure rostrale relie les paléocortex de chaque hémisphère. Ce tissu, mince et primitif, se compose de trois à cinq couches de corps cellulaires neuronaux (Figure 6).

Le néocortex est la partie la plus étendue et peut revêtir deux aspects : lisse chez les espèces dites lissencéphales (oiseaux, lapin, rongeur par exemple), plissé chez les gyrencéphales (mammifères domestiques, Homme par exemple). Il est divisé en quatre lobes : frontal, pariétal, temporal et occipital. Les deux néocortex sont reliés par le corps calleux (Figure 6).

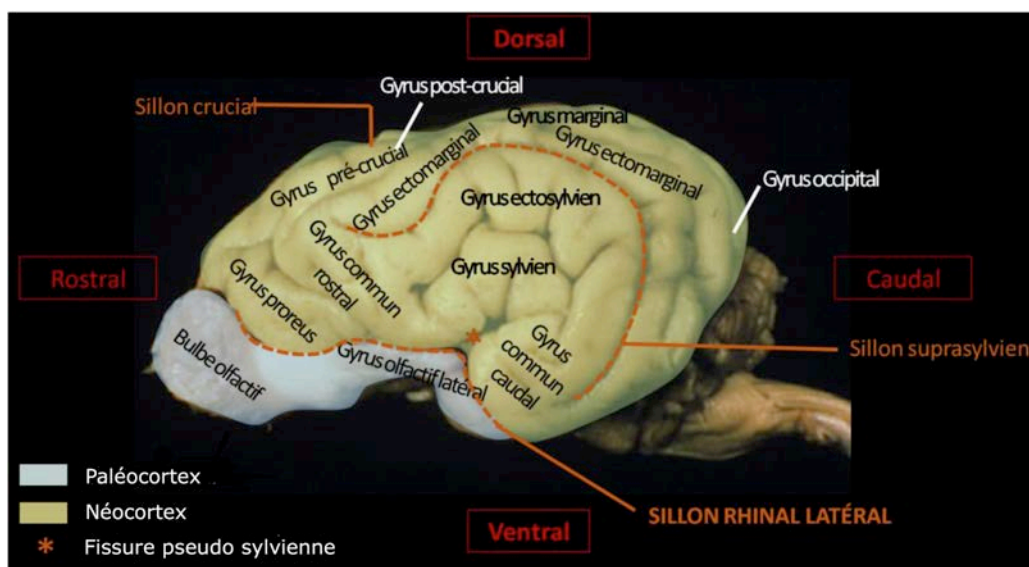


Figure 6 : Vue latérale gauche d'un encéphale de Chien.

Illustration réalisée à partir d'une photographie fournie par l'unité pédagogique d'Anatomie de l'ENVT (Jean Sautet).

Histologiquement, le néocortex présente six couches de cellules :

- la couche moléculaire (la plus externe) qui possède tous les axones et dendrites des neurones des couches internes.
- la couche granulaire externe qui reçoit les afférentes d'autres aires du cortex.
- la couche pyramidale externe qui émet des connexions vers d'autres zones du cortex cérébral.
- la couche granulaire interne, zone d'entrée dans le cortex des informations.
- la couche pyramidale interne qui envoie des connexions efférentes comme l'innervation des mononeurones.

- la couche polymorphe qui envoie des axones vers le thalamus pour la rétro-action sur les entrées du cortex cérébral.

L'archéocortex est quant à lui repoussé médialement du fait de l'important développement du néocortex. Il est divisé en deux parties par le corps calleux : une partie dorsale nommée gyrus cingulaire et une partie ventrale composée de l'hippocampe, de la région para-hippocampique et des cortex périrhinal, entorhinal et parahippocampique. Les archéocortex droit et gauche sont reliés par le fornix (Figure 7), structure composée de parties efférentes de l'hippocampe. A l'échelle cellulaire, l'hippocampe est essentiellement composé de cellules pyramidales organisées en trois à quatre couches de cellules.

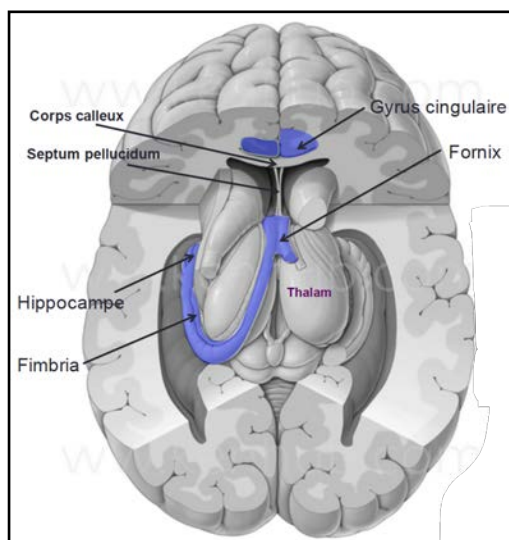


Figure 7 : L'archéocortex (*cours d'anatomie de l'ENVT*)

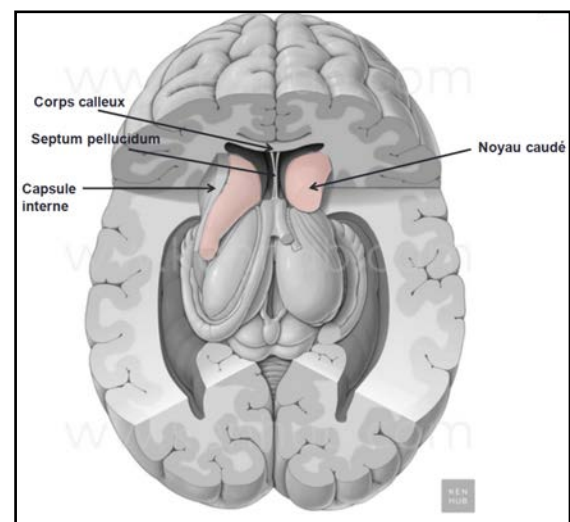


Figure 8 : Noyau caudé (*cours d'anatomie de l'ENVT*)

Poursuivons avec les noyaux de la base qui sont au nombre de cinq : noyau caudé, putamen, globus pallidus, noyau sous-thalamique et substance noire (Figure 8). Chacun a une organisation histologique spécifique et complexe de corps cellulaires neuronaux dans un espace tridimensionnel ayant une forme de noyau.

La capsule interne est une large lame de substance blanche qui chemine entre le thalamus, le noyau caudé et le noyau lenticulaire.

Il est possible de trouver dans la littérature un cinquième lobe : le lobe limbique. Ce dernier, aussi appelé cerveau émotionnel, regroupe l'hippocampe, le gyrus cingulaire, le fornix, l'hypothalamus et l'amygdale.

Pour terminer, le cervelet, responsable de la proprioception et du maintien de l'équilibre, est constitué de substance blanche (lames blanches) entourée par un cortex cérébelleux composé des trois couches suivantes : la couche moléculaire (la plus externe), la couche de Purkinje et la couche granulaire (Figure 9).

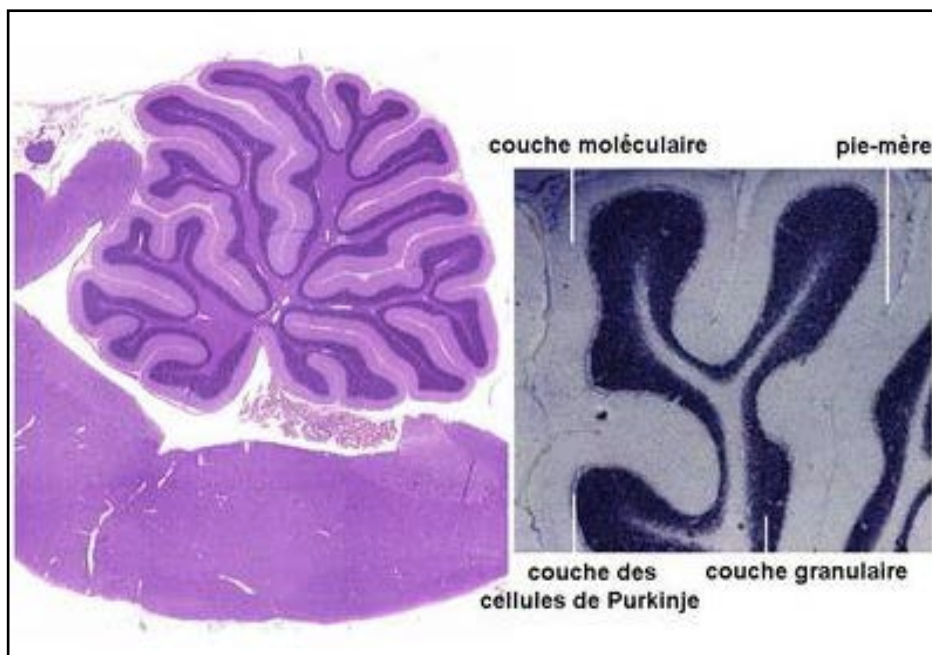


Figure 9 : Coupe histologique du cervelet (à gauche) et présentation de ses différentes couches (à droite) (*histoblog.viabloga.com*)

L'encéphale est creusé par un réseau ventriculaire dans lequel circule le liquide cérébro-spinal (LCS). On distingue deux ventricules latéraux, un dans chaque hémisphère, communiquant avec un troisième (appelé IIIème ventricule) par les foramens interventriculaires. Ce dernier est relié au quatrième ventricule par une structure appelée « aqueduc mésencéphalique » (Figure 10).

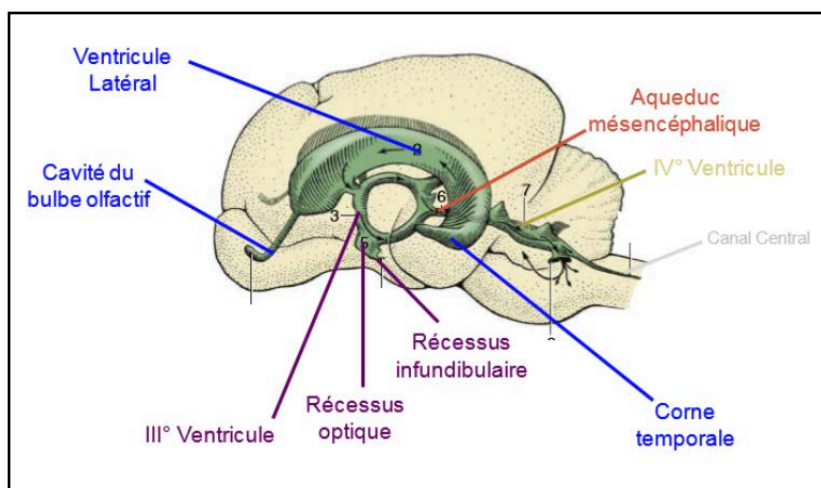


Figure 10 : Vue latérale et schématique du système ventriculaire (cours d'anatomie de l'ENVT)

Les régions précédemment décrites sont le siège de différentes fonctions. Parmi ces dernières, certaines présentent un intérêt particulier dans l'étude de la maladie d'Alzheimer et du syndrome de dysfonctionnement cognitif félin :

- l'hippocampe : formation des souvenirs, mémoire (*Knierim et al., 2015*).
- cortex entorhinal : mémoire épisodique, cognition.
- les noyaux de la base : programmation et contrôle des mouvements, cognition, humeur, comportements non moteurs (*Pidoux et al., 2011*).

### 3. Physiopathologie comparée de la MA et du SDCF

D'un point de vue lésionnel, la maladie d'Alzheimer se caractérise par des éléments plus ou moins spécifiques. Des lésions macroscopiques mais non spécifiques et des lésions microscopiques, cette fois plus spécifiques, sont décrites dans la littérature.

#### A. Une lésion macroscopique : l'atrophie cérébrale

La MA, ou le vieillissement, se caractérise par des lésions d'atrophie cérébrale. Effectivement, une atrophie du cortex sera observée avec une perte de 8% à 10% du poids du cerveau sur une période de 10 ans. A titre indicatif, le cerveau d'un individu sain ne perd que 2% de sa masse totale sur cette durée. Cette atrophie du cortex concerne d'abord le lobe temporal interne et notamment la région de l'hippocampe, région qui, comme évoqué précédemment, est impliquée dans la formation des nouveaux souvenirs (*Duyckaerts et Dickson, 2003*).

Nous l'avons vu, l'évolution de la MA chez un patient atteint se caractérise par trois stades : pré-clinique, MCI (Mild Cognitive Impairment) et MA. La bibliographie souligne que chez les patients dits « MCI », les taux de réduction de l'encéphale, de l'hippocampe et du cortex entorhinal sont multipliés par environ 2 en comparaison à ceux associés à une personne vieillissante non atteinte (Tabatabaei-Jafari et al., 2015). Il est également possible de prévoir la probabilité et le temps de conversion entre les stade 2 (MCI) et 3 (MA). Effectivement, une étude australienne menée en 2019 a révélé que les taux de réduction de l'encéphale, du cortex entorhinal, de l'hippocampe et le taux d'élargissement des ventricules sont de bons indicateurs (Figure 11). En revanche, la valeur prédictive de ces derniers est très dépendante des volumes de base des structures considérées. Par exemple, plus le volume de comparaison des ventricules est élevé, plus la prédiction du passage du stade MCI au stade MA est compliquée (Tabatabaei-Jafari et al., 2019).

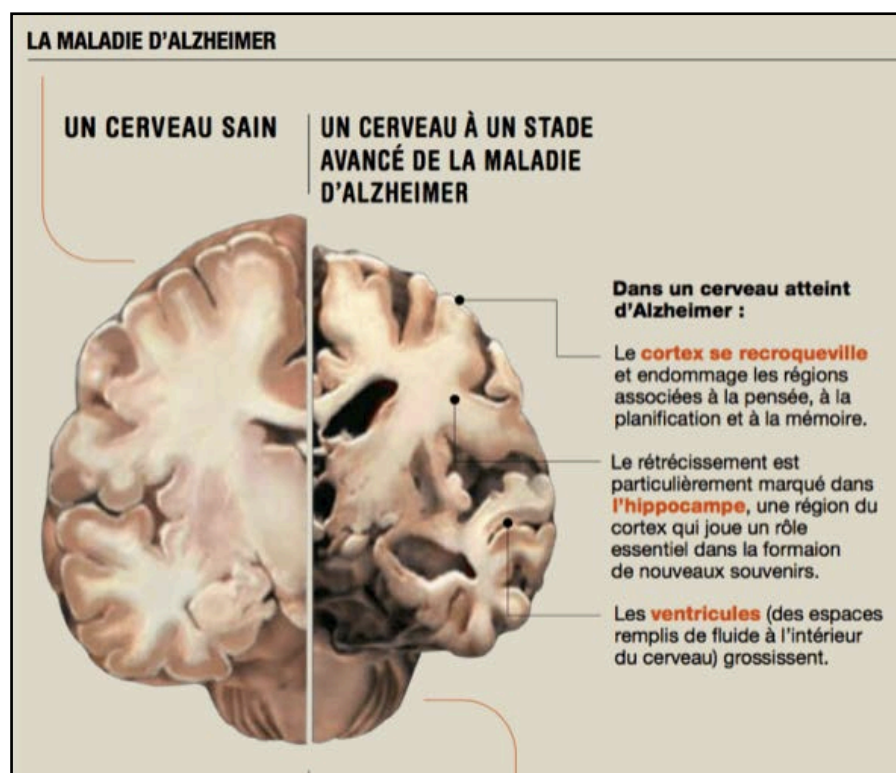


Figure 11 : Différences morphologiques comparées entre un cerveau sain et un cerveau atteint de MA (Alzheimer's Association, 2014)

Enfin, les progrès en imagerie médicale ont permis la réalisation de tracés tractographiques des fibres de substance blanche dans l'ensemble du cerveau et la caractérisation de l'intégrité de cette dernière par le calcul des valeurs d'anisotropie

fractionnelle (Fractional anisotropy, FA) et de diffusivité moyenne (Mean diffusivity, MD). Au stade préclinique de la MA, les images DTI (diffusion tractography imaging) suggèrent une déficience des réseaux de fibres de substance blanche (Fisher et al., 2015). De plus, une réduction de la FA dans le fornix est constatée chez les patients atteints des stade 2 (MCI) et 3 (AD) (Kantarci et al., 2014; Liu et al., 2011). Il est également possible d'établir une corrélation entre l'apparition de symptômes de la maladie d'Alzheimer et la diminution des valeurs de FA de la substance blanche, sans pour autant pouvoir établir une relation linéaire entre cette diminution et la sévérité des signes observés (Mayo et al., 2019).

Des modifications macroscopiques sont aussi présentes et documentées chez le chien. En effet, l'imagerie permet de mettre en évidence une atrophie du cortex et un élargissement des ventricules lors du vieillissement. En outre, des études IRM d'encéphales de chiens suggèrent qu'à l'image de la maladie d'Alzheimer chez l'Homme, certaines zones sont plus sensibles à la perte de volume liée à l'âge comme le cortex pré-frontal ou l'hippocampe (Head et al., 2010). Un dernier critère d'étude du vieillissement distingue le chien de l'Homme : l'épaisseur de l'adhésion inter-thalamique. En effet, considérons 2 groupes de chiens, l'un qualifié de « sans symptômes » et l'autre étant constitué d'individus ayant des signes cliniques de démence (désorientation, aboiements incessants). La comparaison de l'épaisseur de l'adhésion inter-thalamique sur des images IRM révèle une différence significative entre les 2 groupes : l'adhésion est effectivement significativement plus fine chez les chiens présentant un syndrome de dysfonctionnement cognitif. (Hasegawa et al., 2005).

La réduction du volume cérébral lors du vieillissement dans l'espèce féline est moins détaillée bien qu'une atrophie ainsi qu'une perte neuronale semble coïncider avec l'apparition de symptômes en faveur du syndrome de dysfonctionnement cognitif félin. Des études soulignent une modification volumétrique des noyaux caudés ainsi qu'une baisse de la densité synaptique (Figure 12).

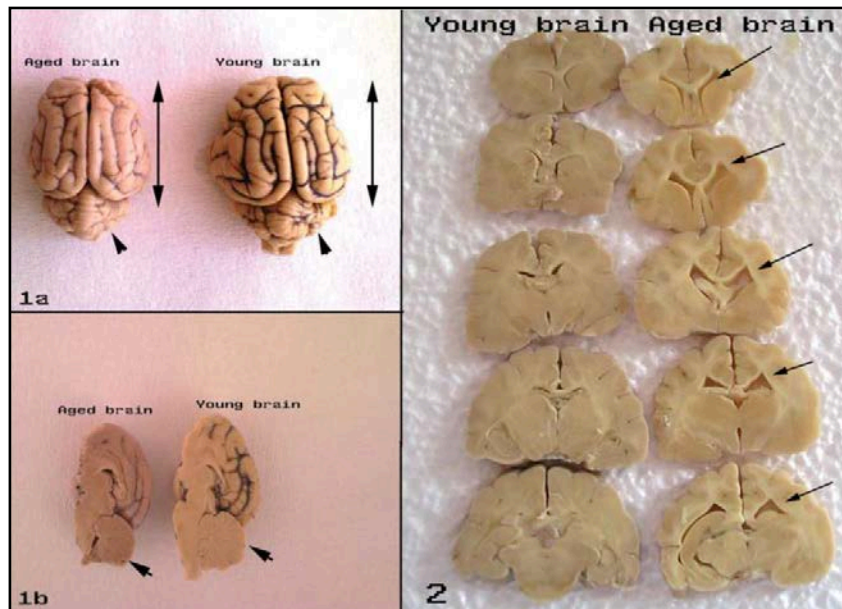


Figure 12 : atrophie cérébrale lors du vieillissement du chat et élargissement des ventricules latéraux (Ozsoy *et al.*, 2010)

Si des similitudes lésionnelles à l'échelle macroscopique peuvent être mises en évidence dans la physiopathologie des syndromes que nous considérons, une comparaison des processus à l'échelle cellulaire est également réalisable. En effet, l'une des causes consensuelles d'apparition de symptômes de la maladie d'Alzheimer est le dépôt de « plaques séniles » ou plaques  $\beta$ -amyloïdes et d'enchevêtrements neurofibrillaires issus de l'hyperphosphorylation d'une protéine (la protéine tau) dans des zones spécifiques de l'encéphale. Ces deux lésions réunies forment chez l'Homme des plaques neuritiques, que l'on peut considérer comme résultat de la somme des pathologies  $A\beta$  (pathologie amyloïde) et tau (pathologie tau) (Duyckaerts *et al.*, 1999). Ces dernières sont composées d'un cœur de dépôt amyloïde et d'une couronne d'enchevêtrements neurofibrillaires.

## B. Pathologie amyloïde

### a. Accumulation extra-cellulaire de peptides $\beta$ -amyloïde

$A\beta$  est une protéine transmembranaire issue de l'hydrolyse d'un précurseur : l' $A\beta$  precursor protein (APP). Ce précurseur est impliqué dans 3 voies métaboliques différentes illustrées dans la figure 13 :

- voie non-amyloïdogène : se distingue par le fait qu'il n'y ait pas de production de peptides  $A\beta$ . En effet, l' $\alpha$ -sécrétase, enzyme mise en jeu dans cette voie, clive

l'APP en produits hydrosolubles (par exemple sAPP $\alpha$ ) ayant des propriétés neuroprotectrices (Fan et al., 2019 ; Coronel et al., 2018).

- voie amyloïdogène : met en jeu les sécrétases  $\alpha$ - et  $\gamma$ - et a notamment pour résultat la production de deux monomères : l'A $\beta$ 40 (40 acides aminés) et l'A $\beta$ 42 (42 acides aminés). 90% des peptides A $\beta$  produits sont de type 40, type soluble et non pathogène (Sisodia et al., 2002). Le peptide A $\beta$ 42 présente en revanche des propriétés agrégantes et est le plus enclin à former des plaques. Les peptides isolés sur des cerveaux de patients atteints de la maladie d'Alzheimer ont des longueurs comprises entre 39 et 43 acides aminés, la forme majoritaire étant l'A $\beta$ 42.

- voie  $\eta$ -sécrétase : produit un ensemble de peptides hydrosolubles dont les fonctions sont encore mal connues.

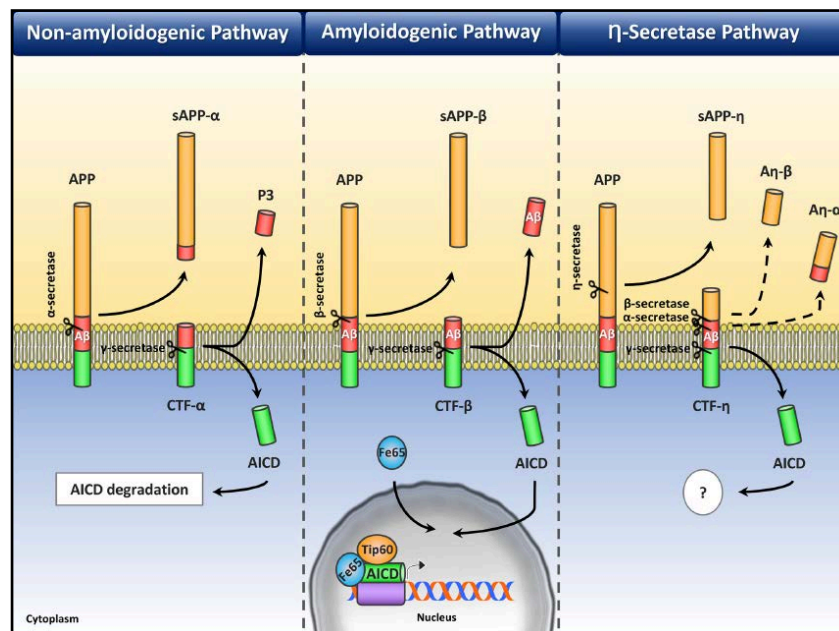


Figure 13 : voies métaboliques engageant l'APP  
(Coronel et al., 2018)

La voie non-amyloïdogène est bien évidemment la voie majoritaire. La prédominance d'une voie ou d'une autre qui expliquerait l'accumulation de peptides A $\beta$ 42 n'est pas précise. Il semblerait que des mutations génétiques autour du domaine codant le peptide A $\beta$  induiraient la production de protéines plus longues, et favoriseraient donc l'agrégation en plaque (Hass et al., 2012). Cette part génétique permet éventuellement d'expliquer la pathogénie associée à la forme familiale de la maladie d'Alzheimer. Malheureusement, nous avons vu que cette forme ne concerne



que 2% des patients atteints. Une autre étude suggère que des structures intramembranaires, appelées « radeaux lipidiques », composées de cholestérol et de sphingo-lipide auraient une influence sur la production de peptides A $\beta$ . Ainsi une diminution du taux de cholestérol intra-cellulaire favoriserait la voie non-amyloïdogène (Ehehalt et al., 2003).

## b. Comparaison de la nature et de la morphologie des dépôts amyloïdes

Dans l'espèce féline, le phénomène d'agrégation est également décrit, bien qu'il n'y ait pas encore de consensus à ce sujet. En effet, une étude menée en 2006 considère une population de 19 chats âgés de 14 semaines à 14 ans et révèle la présence de dépôt amyloïde chez 7 des sujets d'étude, ces derniers étant tous âgés de plus de 10 ans. Le lien entre apparition de plaques amyloïdes et développement d'un SDCF est débattu : certaines études montrent un lien positif (Cummings et al., 1996 ; Gunn-Moore et al., 2006), d'autres ne montrent aucune corrélation entre taux d'atteinte et gravité des signes cliniques observés (Head et al., 2005). En revanche, la morphologie de ces dépôts est différente de celle observée sur un patient Alzheimer. Si les plaques amyloïdes sont plutôt circonscrites chez l'Homme (Probst et al., 1991) (tête de flèche blanche sur l'image (d) de la figure 14), elles sont davantage diffuses chez le chat âgé (Gunnmore et al., 2006) (coloration diffuse sur l'image (a) de la figure 14). Il semblerait que cela serait lié au fait que le 7ème acide aminé de la protéine A $\beta$  du chat diffère par rapport à l'Homme. La modification de cet acide aminé, impliqué dans le phénomène d'agrégation, pourrait expliquer cet aspect différent des dépôts amyloïdes chez le chat.

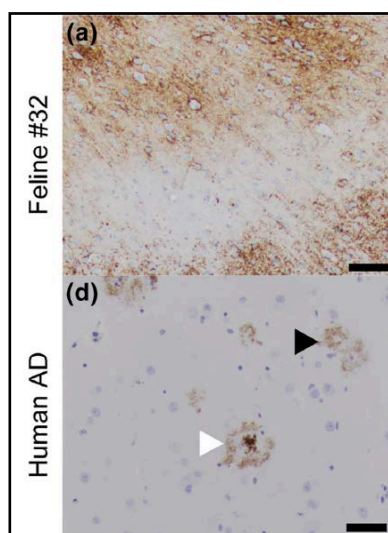


Figure 14 : Comparaison des plaques séniles d'un chat âgé de 22,1 ans (a) et d'un homme atteint de la MA (d) (Fiock et al., 2019)

Enfin, comme vu précédemment, A $\beta$ 42 est le principal constituant des dépôts amyloïdes humain. Ce dernier peptide a été mis en évidence dans les plaques amyloïdes trouvées sur 3 chats âgés présentant des symptômes évocateurs du syndrome de dysfonctionnement cognitif félin, résultat qui ne peut-être généralisé du fait du faible nombre de chat dans l'étude (Cummings et al., 1996).

### c. Distribution des plaques amyloïdes

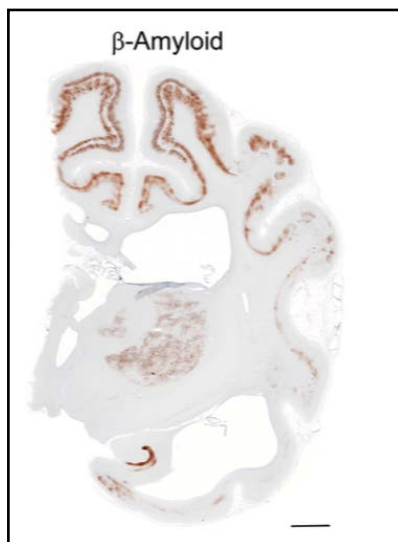


Figure 15 : Agrégation  $\beta$ -amyloïde dans les couches corticales IV et VI chez un chat âgé de 22,1 ans (Fiock et al., 2019)

Chez le chat, une étude immunohistochimique a mis en évidence la présence de dépôt de peptides amyloïdes dans les zones corticales suivantes : pré-frontal, pariétal, occipital et para-hippocampique (Head et al., 2005). Si le dépôt de plaques amyloïdes dans le cortex fait consensus, les couches atteintes de ce dernier est un sujet débattu. En effet, les plaques sont observables dans les couches corticales IV et VI (Fiock et al., 2019) et dans les couches II, III et V (Head et al., 2005) (Figure 15).

Une extension de ces dépôts dans l'hippocampe a également été objectivée, bien que cette dernière ne puisse être corrélée avec l'âge de l'animal. Par exemple sur la figure 16, si l'on considère la zone hippocampique (notée HC), la coloration est plus marquée sur (c) que sur (d), alors que le sujet (d) est le plus âgé.

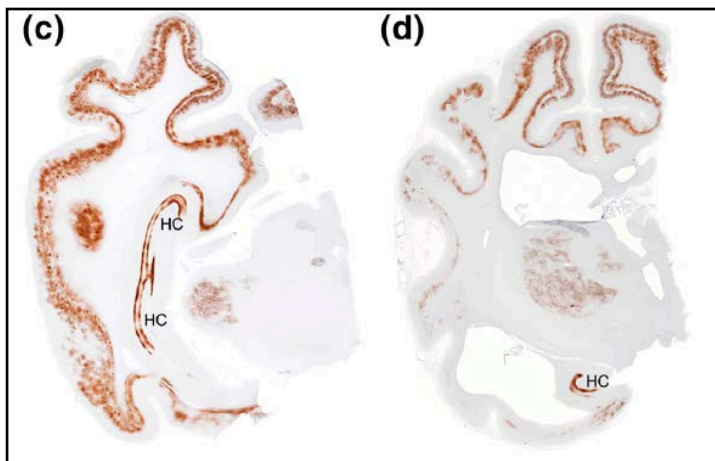


Figure 16 : Détection de dépôts  $\beta$ -amyloïdes dans les encéphales de chats âgés de 17,9 ans (c) et 22,1 ans (d) (Fiock et al., 2019)

Contrairement au cervelet humain, le cervelet du chat n'est que peu concerné par ces dépôts, bien qu'une étude ait mis en évidence la présence d'agrégats dans la couche de Purkinje sur un chat de 18 ans (Landsberg et al., 2010) (Figure 17).

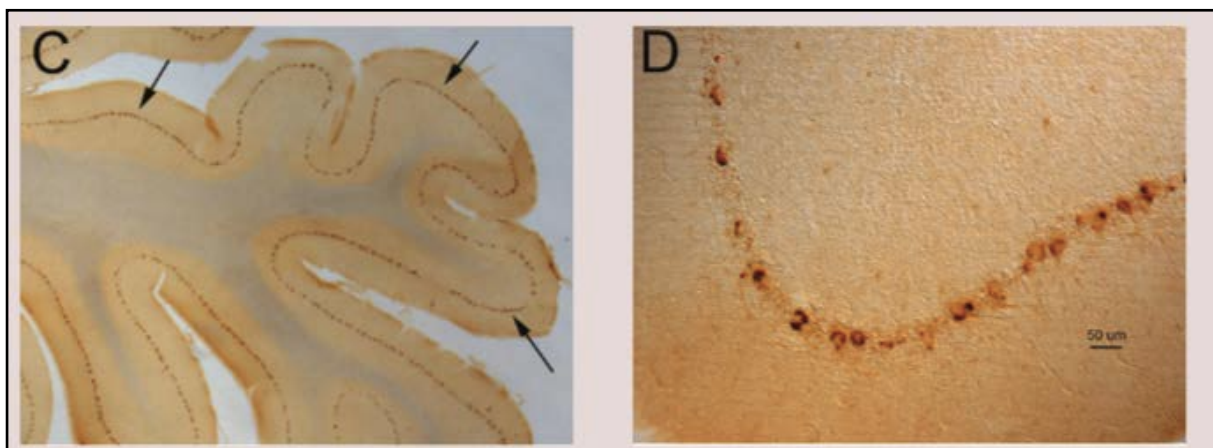


Figure 17: (C) Détection par immunohistochimie de dépôts B-amyloïde dans la couche de Purkinje du cervelet. (D) Zoom sur la zone d'intérêt (Landsberg et al., 2010)

Par contre, chez l'Homme, de la même manière que chez le chat, les agrégats peptidiques sont retrouvés principalement dans l'isocortex, équivalent du néocortex que nous avons décrit précédemment (Braak et al., 1991). L'étude de l'évolution spatio-temporelle de ces dépôts a permis la détermination d'un pattern en 5 phases (Thal et al., 2002) (Figure 18):

- Phase 1 : atteinte uniquement du néocortex.
- Phase 2 : extension à l'allocortex (cortex entorhinal et cingulum, amygdales et formation insulaire ainsi que l'hippocampe).

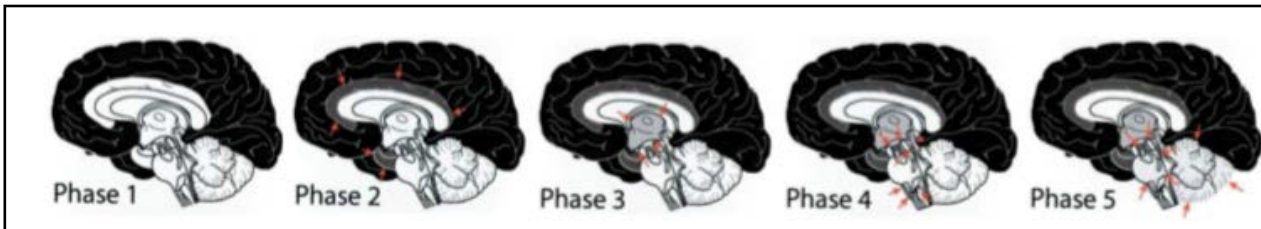


Figure 18 : Evolution spatio-temporelle chez l'Homme des plaques amyloïdes en 5 phases selon Thal (Thal et al., 2002)

- Phase 3 : extension aux noyaux du diencephale, du striatum et du noyau cholinergique, du prosencéphale basal.
- Phase 4 : extension à de nombreuses structures de substance grise du tronc cérébral (dont le noyau rouge, la substance noire, la formation réticulée, et les collicules).
- Phase 5 : extension au pont, à la formation réticulée, aux noyaux raphés et au locus cœruleus.

Nous constatons que les dépôts de plaques amyloïdes observés pour les deux maladies présentent des similitudes tant dans leurs nature que dans leurs localisations. Nous l'avons vu, la maladie d'Alzheimer est en outre associée à la formation d'enchevêtrements neurofibrillaires dûs à l'hyperphosphorylation de la protéine tau. En conséquence, la partie suivante s'intéresse à la présence ou non d'un phénomène similaire lors du vieillissement cérébral du chat, et, le cas échéant, à la possibilité d'établir une comparaison des processus.

## C. Pathologie tau

### a. Hyperphosphorylation de la protéine tau

Son implication dans la physiopathologie de la maladie d'Alzheimer a été mise en évidence en 1988 lorsqu'elle a été isolée de plaques neuritiques chez des patients atteints (*Wischik et al., 1988*). La protéine tau est une protéine intracellulaire retrouvée dans les axones neuronaux. Six isoformes différents existent chez l'Homme, isoformes que partage le chat dans leur majorité (*Janke et al., 1999*). Elle est associée aux microtubules, et assure d'une part le maintien de la structure axonale et synaptique, ainsi que l'intégrité des fonctions de transport cytoplasmique (*Regan et al., 2017 ; Jean et al., 2013 ; Ross et al., 2008*).

Tau est une phosphoprotéine dont l'activité est régulée par son taux de phosphorylation. Plus ce dernier augmente, moins la protéine tau est liée aux microtubules. En conditions pathologiques, tau est hyperphosphorylée. La raison de cette hyperphosphorylation n'est pas établie, bien que la défaillance d'une enzyme de type phosphatase soit évoquée (*Tranchant et al., 1997*). Cela se traduit par une faible interaction entre tau et les microtubules, induisant d'abord un défaut de fonctionnement de ces derniers puis une augmentation de la concentration cytoplasmique en protéine tau. Ainsi les interactions entre les protéines tau sont favorisées, permettant une polymérisation de ces dernières et formant des neurofibrilles intra-neuronales nommées NFT (Neurofibrillary tangles) (*Fan et al., 2019*). Les 6 isoformes de tau évoqués précédemment sont impliqués dans la formation de ces derniers. (*Goedert et al., 1992*). Ces enchevêtrements sont principalement à l'origine de dysfonctionnements dans la transmission neuronale (*Callahan et al., 1999*).

### **b. Formation de « neurofibrillary tangles » (NFT) chez le chat**

Les similitudes entre l'Homme et le chat âgé dans la formation des NFT ne sont pas aussi évidentes que pour la pathologie A $\beta$ . L'apparition spontanée de NFT chez le guépard et le léopard lors du vieillissement a été récemment mise en évidence, sans pour autant généraliser ce résultat à l'espèce féline (*Serizawa et al., 2012 ; Chambers et al., 2012*). Ce n'est que depuis 2015 que la présence d'agrégats chez le chat domestique âgé est prouvée, ce qui n'est pas le cas dans d'autres espèces testées (chien, singe, ours, chameau, cheval). En effet, il semblerait que les plaques amyloïdes circonscrites présentes chez l'Homme ou le chien aient un rôle de réservoir de protéines A $\beta$  dites toxiques. Chez l'Homme, la durée de vie longue induit un dépassement de la capacité de réservoir, impliquant une mise en contact entre protéines A $\beta$  toxiques et tau, provoquant la formation de NFT. L'aspect diffus des plaques chez le chat ne permet pas ce rôle de réservoir, initiant donc la chaîne de production de NFT précédemment décrite (*Chambers et al., 2015*). Il semblerait en outre que ces NFT apparaissent de manière physiologique avec le vieillissement, ce qui représente une importante piste d'exploration dans l'établissement de modèle physiologique d'étude de la maladie d'Alzheimer (*Chambers et al., 2015 ; Youssef et al., 2016*) (Figure 19).

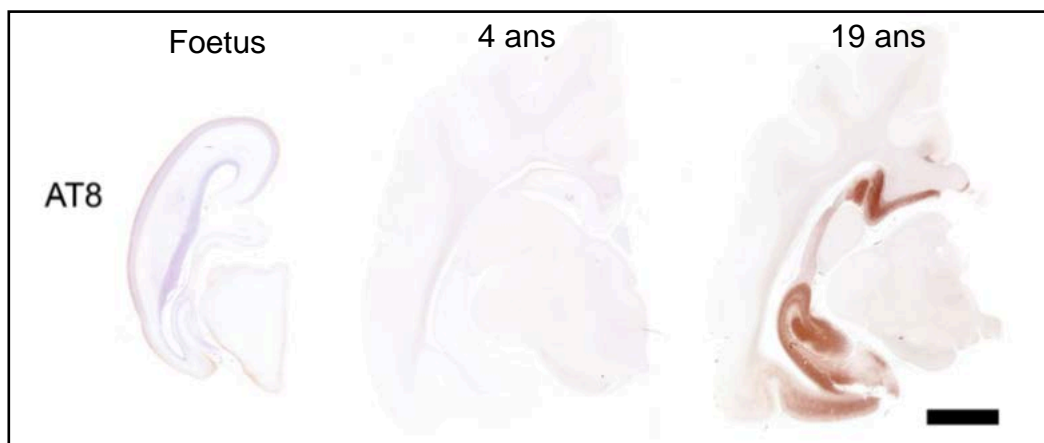


Figure 19 : Pathologie tau au stade foetus, à 4 et 19 ans mise en évidence par immunohistochimie (AT8) (*Chambers et al., 2015*)

Enfin, une perte neuronale hippocampique concomitante aux lésions A $\beta$  et tau est démontrée, phénomène évoquant l'atrophie de l'hippocampe décrite chez les patients MCI (*Chambers et al., 2015*). Toutefois, si chez l'Homme atteint il est possible de mettre en évidence des plaques neuritiques, cela n'est pas décrit dans la littérature concernant l'espèce féline. Il est donc possible que le lien entre les pathologies A $\beta$  et tau ne soit pas existant chez le chat âgé. Malgré ce constat et bien que d'anciennes études discutent la présence de ces enchevêtrements chez le chat âgé (*Braak et al., 1994 ; Kuroki et al., 1997 ; Nakamura et al., 1996*), il ne semble pas déraisonnable d'établir un premier point commun entre les deux espèces considérées.

### c. Localisation et évolution des lésions tau chez l'Homme et chez le chat

La distribution des NFT chez les patients Alzheimer est prévisible et suit généralement la chronologie suivante (*Serrano-Pozo et al., 2011*) (Figure 20) :

- Stade 1 et 2 : dépôt dans la région transentorhinale, dans le cortex entorhinal puis dans une partie de l'hippocampe.
- Stade 3 et 4 : progression dans l'hippocampe et extension vers les amygdales, le thalamus et le claustrum.
- Stade 5 et 6 : Agrégation dans l'ensemble du néocortex puis dans les aires visuelles.

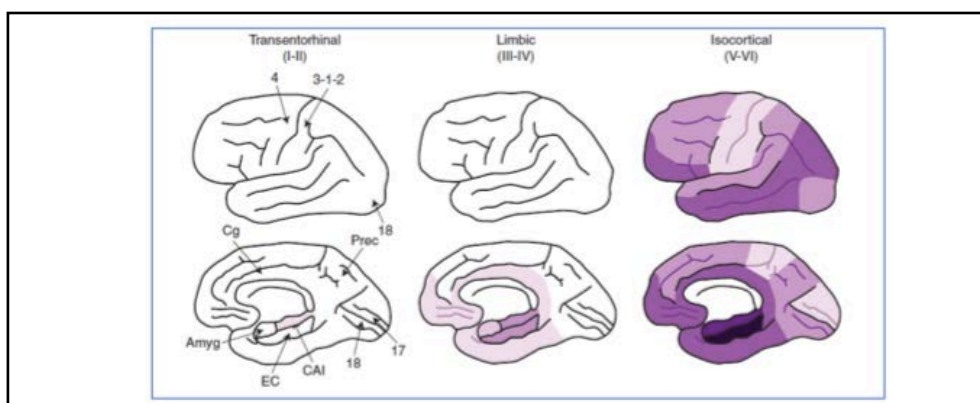


Figure 20 : Schéma récapitulatif de l'évolution spatio-temporelle d'apparition des NFTs (plus le nuance est foncée, plus la densité de NFTs est élevée) (Serrano-Pozo *et al.*, 2011)

Chez le chat âgé, la répartition des NFT présente des caractéristiques similaires. Effectivement, l'hippocampe et le cortex entorhinal sont les principales structures affectées. L'extension des lésions au néocortex semble en revanche plus rare car elle n'a été mise en évidence que sur un seul individu âgé de 22,1 ans (Fiock *et al.*, 2019). D'un point de vue cellulaire, ce sont les neurones qui sont majoritairement touchés, ainsi que quelques oligodendrocytes (Chambers *et al.*, 2015).

En définitive, nous constatons que la maladie d'Alzheimer et le syndrome de dysfonctionnement cognitif félin partagent de nombreuses caractéristiques. Tout d'abord, une atrophie de zones d'intérêts ainsi qu'une dilatation ventriculaire sont objectivables. Ensuite, les deux affections se caractérisent par la présence de plaques séniles, autrement appelées plaques amyloïdes. Si leur nature et leur localisation semblent être similaires dans les deux pathologies, leur morphologie, circonscrite dans le cas la MA et diffuse dans le cas du SDCF, diffère. Enfin, si le lien entre pathologie tau et maladie d'Alzheimer est avéré, il l'est beaucoup moins avec le syndrome de dysfonctionnement cognitif.

Nous constatons donc à l'issue de cette analyse bibliographique que les deux affections considérées présentent de nombreux points communs, points communs qu'il est intéressant de mettre à l'épreuve par une approche expérimentale.

Il apparaît que la plupart des études citées et les comparaisons précédemment établies reposent sur l'utilisation de la technologie IRM et de l'analyse histologique. Afin de comprendre l'intérêt de ces outils, il convient d'abord d'expliquer leur fonctionnement.

## **II. Bases physiques de l'IRM**

L'IRM, ou Imagerie par Résonance Magnétique, est une méthode d'imagerie médicale exploitant le principe de résonance magnétique nucléaire (RMN) découvert par Félix Bloch et Edward Mills Purcell en 1946. Ce dernier se base principalement sur l'aptitude de résonance de certains atomes, notamment l'hydrogène.

### **1. Rappels**

#### **A. Rappels sur la composition de la matière**

La matière qui nous entoure est composée de molécules, elles-mêmes composées d'atomes. Ces derniers (Carbone [C], Hydrogène [H], Oxygène [O] ...) comportent un noyau et un nuage électronique.

Les nucléons (protons + neutrons) sont constitués de particules élémentaires appelées quarks pouvant être :

- « up », charge =  $2/3e$
- « down », charge =  $-1/3e$

où  $e$  est égale à la charge élémentaire d'un proton. Les deux types de nucléons ne s'organisent pas de la même façon : un proton possède deux quarks up et un quark down, donnant ainsi une charge globale positive de  $e$  et un neutron possède deux quarks down et un quark up, ayant pour résultat une charge globale neutre. Les électrons, chargés négativement ( $-e$ ), permettent d'avoir des atomes neutres (Figure 21).



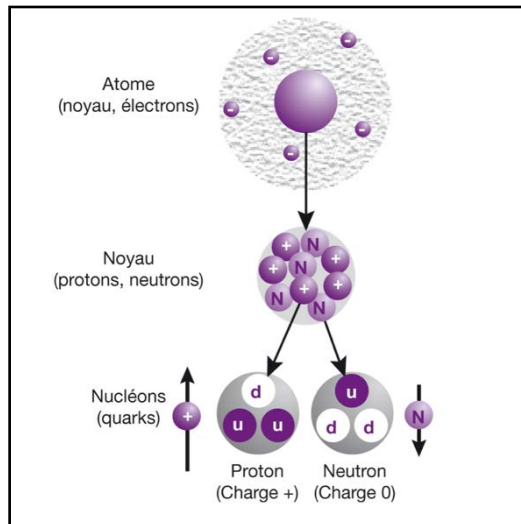


Figure 21 : Composition des nucléons (Kastler et al., 2011)

## B. Rappels sur le spin et ses conséquences

Le spin est, en physique quantique, une propriété des particules au même titre que la masse ou la charge. Ce dernier (du fait de sa traduction anglaise «tournoyer»), est souvent associé de manière ambiguë au moment cinétique des particules en rotation.

Protons et neutrons peuvent être modélisés par une sphère et sont animés d'un mouvement de rotation (spin) autour d'un axe passant par le centre de cette dernière, induisant un moment cinétique représenté par le vecteur ( $\vec{S}$ ) situé sur l'axe de rotation. Comme décrit précédemment, les nucléons sont constitués de particules chargées, permettant ainsi de les associer à des dipôles. Nous sommes en présence de dipôles en rotations, produisant ainsi un champs magnétique. Il est possible de représenter son intensité par un vecteur moment magnétique ( $\vec{\mu}$ ), appelé aussi vecteur d'aimantation microscopique.

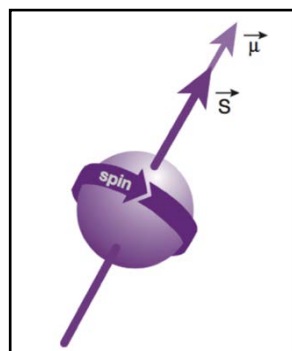


Figure 22 : Représentation des vecteurs  $\vec{S}$  et  $\vec{\mu}$ , (Kastler et al., 2011)

## C. Intérêts de l'hydrogène

Nous avons vu que les différents nucléons du noyau atomique ont des moments magnétiques non nuls (même le neutron, malgré sa charge neutre, et contre toute attente, possède un moment magnétique).

D'après le modèle en couche décrit par la physique quantique, les nucléons s'organisent selon différentes couches/sous-couches de niveau d'énergie croissante. Le principe d'exclusion de Pauli explique que deux particules d'une même sous-couche ne peuvent avoir le même état quantique, induisant donc une union deux par deux des nucléons de même nature, le premier ayant un sens de spin opposé par rapport au deuxième. Les moments magnétiques s'annulent alors par paire de nucléons.

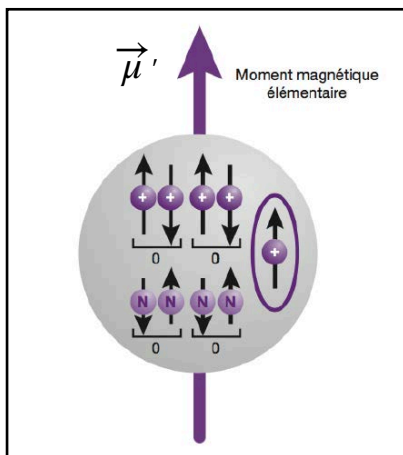


Figure 23 : Moment magnétique intrinsèque d'un atome (Kastler et al., 2011)

En conséquence, seuls les noyaux atomiques ayant un nombre de nucléons impair auront une résultante magnétique  $\vec{\mu}'$  (appelé moment magnétique ou vecteur d'aimantation intrinsèque) non nulle et donc un intérêt biologique. (Figure 23) Plus particulièrement, l'atome d'hydrogène, élément le plus simple du tableau périodique des éléments, est composé d'un proton et d'un électron et possède donc un vecteur  $\vec{\mu}'$  non nul. Il représente également 60% des atomes de notre organisme et présente une remarquable capacité de résonance.

## 2. Résonance magnétique : absorption

La résonance se définit comme la capacité d'un atome placé dans un champ magnétique d'absorber puis de relâcher l'énergie d'un rayonnement électromagnétique auquel il est soumis. Afin d'expliquer le phénomène de résonance il faut définir 2 champs :

$\vec{B}_0$  : Champ magnétique statique fixe.

$\vec{B}_1$  : Champ électromagnétique tournant.

## A. Vecteur d'aimantation macroscopique

Nous l'avons vu précédemment, certains atomes présentent une aimantation microscopique. Macroscopiquement, cela se traduit par un vecteur d'aimantation macroscopique ( $\vec{M}$ ), qui est la somme des moments magnétiques intrinsèque ( $\vec{\mu}'$ ).

Ainsi :

$$\vec{M} = \sum \vec{\mu}' \begin{cases} = 0 \text{ en temps normal, car les vecteurs } \vec{\mu}' \text{ sont orientés aléatoirement dans l'espace et donc se compensent.} \\ \neq 0 \text{ dans le champs } \vec{B}_0 \text{ car les } \vec{\mu}' \text{ sont dans la même direction.} \end{cases}$$

## B. Schématisation de l'IRM

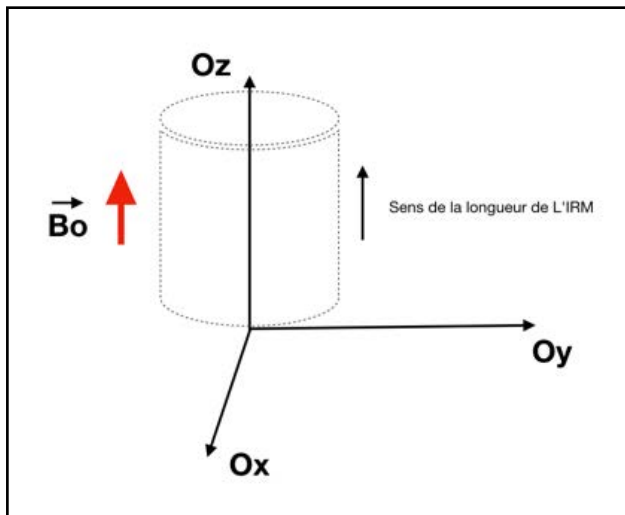


Figure 24 : Schématisation de l'IRM par un cylindre

L'IRM est schématisé par un cylindre dont la longueur est par convention représentée sur l'axe Oz d'un repère orthogonal. L'application du champs magnétique  $\vec{B}_0$  sur un volume a pour conséquence un alignement des vecteurs d'aimantation intrinsèque ( $\vec{\mu}'$ ) selon  $\vec{B}_0$ , et donc une résultante macroscopique ( $\vec{M}$ ) non nulle. Dans ce système, le vecteur  $\vec{\mu}'$  de chaque proton va pouvoir s'orienter de 2 manières différentes : soit parallèle à  $\vec{B}_0$  soit antiparallèle à  $\vec{B}_0$ , directions correspondantes respectivement aux niveaux de basse (E1) et de haute énergie (E2) du proton. Il y a un peu plus de protons parallèles qu'antiparallèles (de l'ordre de 2 pour un million pour un champ d'une puissance de 0,5T et à température corporelle, la proportion étant influencée par ces deux derniers paramètres). Cette différence,

certes légère, suffit à créer un vecteur d'aimantation macroscopique ( $\vec{M}$ ) non nul. (Figure 25)

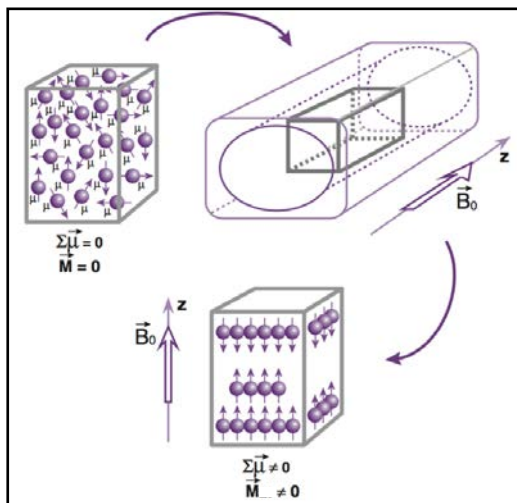
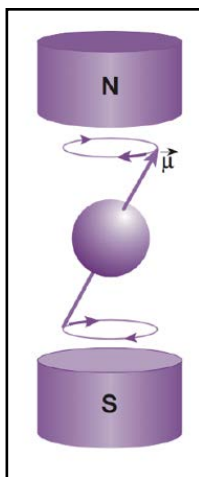


Figure 25 : Vecteur d'aimantation macroscopique dans le champ  $\vec{B}_0$ , (Kastler et al., 2011)

### C. Fréquence de Larmor

En réalité, les moments magnétiques  $\vec{\mu}$  ne sont pas strictement alignés selon l'axe Oz (ou ne sont pas strictement colinéaires du vecteur  $\vec{B}_0$ ) mais on a un



mouvement de rotation autour de l'axe Oz, décrivant ainsi 2 cônes se rejoignant au centre du proton (Figure 26). Ce mouvement de précession du proton est caractérisé par sa vitesse angulaire  $\omega$  et sa pulsation  $\omega_0$  correspondant aux formules suivantes :

$$\omega = \gamma B_0 \quad \text{et} \quad \omega_0 = \omega / 2\pi$$

Avec  $\gamma$  le rapport gyromagnétique du proton.  $\omega_0$  est appelée fréquence de Larmor.

Figure 26 : Précession de Larmor (Kastler et al., 2011)

### D. Décomposition du vecteur $\vec{M}$ dans le repère

Nous savons qu'il est possible de décomposer un vecteur dans un repère selon 3 composantes. Par exemple, le vecteur d'aimantation macroscopique  $\vec{M}$  peut s'écrire  $a\vec{Ox} + b\vec{Oy} + c\vec{Oz}$ . En conséquence, si l'on considère un seul proton, les

composantes de  $\vec{\mu}$ , selon  $\vec{O}_x$ ,  $\vec{O}_y$  et  $\vec{O}_z$  sont non nulles. En revanche dans notre cas nous considérons un grand nombre de protons, qui sont déphasés. Les sommes des composantes selon  $\vec{O}_x$  et  $\vec{O}_y$  sont donc nulles, comme le représente la *figure 27* ci-dessous. On peut donc en conclure que le vecteur d'aimantation macroscopique  $\vec{M}$  ne possède qu'une seule composante selon  $\vec{O}_z$  (que l'on note  $\vec{M}_{z0}$  dans l'état d'équilibre). Ce dernier, étant largement inférieur à  $\vec{B}_0$ , n'est pas mesurable à l'équilibre, d'où l'intérêt de le faire basculer dans le plan xOy à l'aide d'un deuxième champ, le champ  $\vec{B}_1$ .

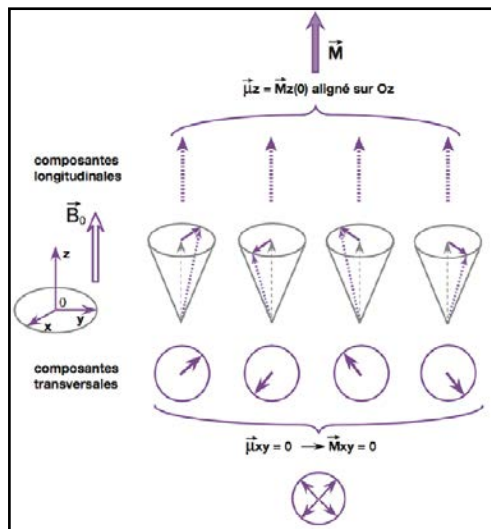


Figure 27 : Composante du vecteur d'aimantation macroscopique  $\vec{M}$ , (Kastler et al., 2011)

### E. Application du champ tournant B1 : Onde RF

Afin d'observer un phénomène de résonance (absorption puis relaxation d'énergie par l'atome d'hydrogène), une onde électromagnétique (B1) de fréquence  $\omega_1$  et d'intensité connue est envoyée selon l'axe Ox et dans le plan xOy sur le corps considéré pendant un temps T. Le but de cette étape est double : apporter de l'énergie aux protons se situant au niveau d'énergie E1 et mettre en phase les protons. Ainsi, dépendant du temps d'exposition à B1 et de son intensité nous allons avoir 2 résultats possibles :

- Application d'une onde dite « 90° » : la moitié des protons surnuméraires qui étaient au niveau E1 passent au niveau de haute énergie E2. Ainsi les 2 populations de protons sont égales et il en résulte que les composantes selon Oz des vecteurs  $\vec{\mu}$  se compensent (Donc  $\vec{M}_z=0$ ) (Figure 28). En revanche, cette transition de niveau d'énergie induit un phasage des protons, faisant naitre une composante dans le plan xOy, que l'on notera  $\vec{M}_{xy}$  (Figure 29).

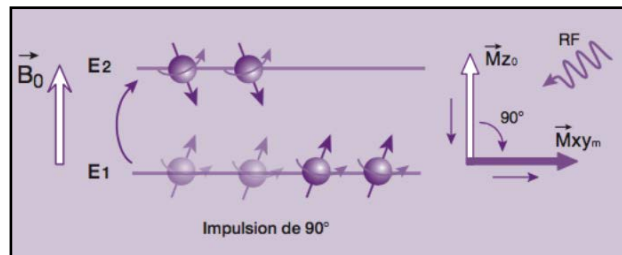


Figure 28 : Application d'une Onde RF 90° sur un système à l'équilibre dans le champs  $\vec{B}_0$ , (Kastler et al., 2011)

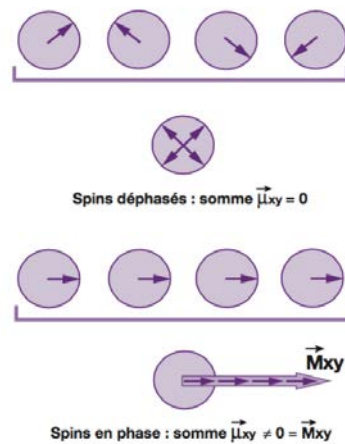


Figure 29 : Composante transversale  $\vec{M}_{xy}$  du vecteur  $\vec{M}$  lors de l'application d'une Onde RF 90° (Kastler et al., 2011)

- Application d'une onde dite « 180° » : la totalité des protons surnuméraires dans l'état E1 passent au niveau d'énergie supérieur E2. Ainsi, la composante selon  $\vec{O}_z$  du vecteur  $\vec{M}$  s'inverse de tel sorte que  $\vec{M}_z=-\vec{M}_z0$ . (Figure 30).

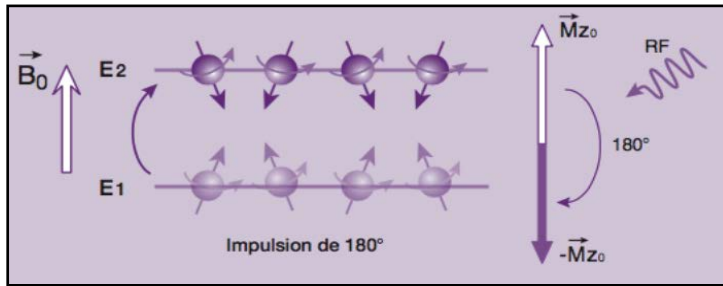


Figure 30 : Application d'une Onde RF 180° sur un système à l'équilibre dans le champs  $\vec{B}_0$  (Kastler et al., 2011)

Ces deux configurations dépendent du temps d'exposition et de l'intensité de l'onde émise mais également de sa fréquence. Pour obtenir les résultats précédemment cités, il faut et il suffit que la fréquence de l'onde électromagnétique soit égale à  $\omega_0$  (fréquence de Larmor) [Démonstration dans l'annexe n°1].

### 3. Résonance magnétique : relaxation

Lorsque l'onde RF cesse, 2 phénomènes de relaxation vont entrer en jeu afin de retrouver la position d'équilibre :

- la repousse progressive de l'aimantation longitudinale ( $\vec{M}_z$ ) : Relaxation T1.
- la décroissance rapide de l'aimantation transversale ( $\vec{M}_{xy}$ ) : Relaxation T2.

#### A. Relaxation spin-réseau ou T1

Pour rappel, lors de l'impulsion d'une onde électromagnétique 90° sur un tissu donné, la composante  $\vec{M}_z$  du vecteur d'aimantation macroscopique  $\vec{M}$  disparaît par égalisation du nombre de protons sur les 2 niveaux d'énergie E1 et E2. Cette transition énergétique s'accompagne d'un phasage des spins des protons et donc d'une composante de  $\vec{M}$  ( $M_{xy}$ ) dans le plan xOy non nulle.

Lors de l'arrêt d'émission de l'onde RF, un retour à l'équilibre s'effectue. Les protons libèrent l'énergie apportée et retournent à l'état initial E1. En conséquence,  $\vec{M}_z$  croît jusqu'à arriver à un état stable, donc jusqu'à  $\vec{M}_z = \vec{M}_{z0}$  (Figure 31).

Cette relaxation s'accompagne d'une libération d'énergie dans le milieu d'où le nom de ce premier phénomène (spin-réseau, réseau faisant écho au milieu où se trouve le proton).

On définit le temps T1 comme le temps nécessaire pour que Mz atteigne 63% de sa valeur initiale. (T1 représenté sur la Figure 31).

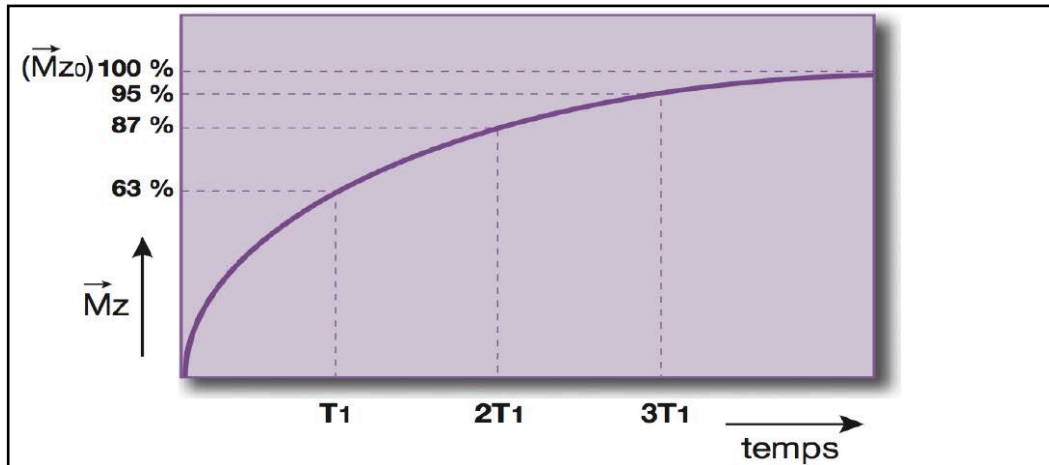
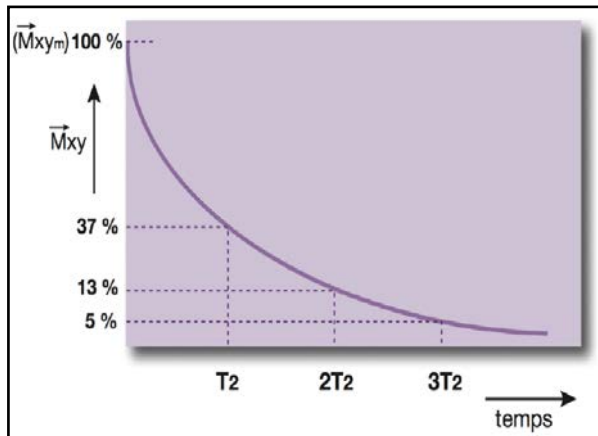


Figure 31 : Courbe de repousse de  $\vec{M}_z$  en fonction du T1 (Kastler et al., 2011)

Le temps de relaxation T1 du proton dépend de l'environnement moléculaire de ce dernier. En effet, les molécules sont sans cesse soumises à des mouvements aléatoires dans l'environnement, mouvements que l'on qualifie de « browniens ». Un milieu où la fréquence de collision est élevée n'est pas propice à la cession d'énergie du fait de l'interaction des molécules entre elles. De même, une structure cristalline aura un T1 long, expliqué par la difficulté de céder de l'énergie à un tel milieu. En définitive, les tissus n'auront pas tous le même T1 : il sera court pour les graisses et autres tissus constitués de macromolécules et long dans une structure « aqueuse » (œdème, tumeur...), propriété fondamentale pour différencier les tissus par la suite.



## B. Relaxation spin-spin ou T2



L'arrêt d'émission de l'onde RF s'accompagne également d'un déphasage rapide des spins des protons. Ainsi la composante  $\vec{M}_{xy}$  décroît suivant une exponentielle décroissante (Figure 32) jusqu'à redevenir nulle.

Figure 32 : Courbe de décroissance de  $\vec{M}_{xy}$  en fonction du  $T_2$  (Kastler et al., 2011)

On parle dans ce cas de relaxation spin-spin car elle résulte d'une interaction entre les protons. En effet, à l'échelle atomique, les champs magnétiques locaux vont se superposer au champ  $B_0$ . Ces derniers induisent une précession des protons à une fréquence  $\omega_1$  légèrement différente de  $\omega_0$ . C'est pourquoi les protons ne sont pas en phase avant l'émission de l'onde RF et ne le sont rapidement plus dès l'arrêt d'émission de cette dernière.

De la même manière que pour  $T_1$ , on définit le temps  $T_2$ .  $T_2$  est le temps nécessaire pour que  $\vec{M}_{xy}$  perde 63% de sa valeur. Le temps  $T_2$  est aussi influencé par l'environnement du proton. Ainsi,  $T_2$  est plus court dans les liquides que dans les solides mais aussi dans les tissus formés de macromolécules.

## C. Signal RMN : FID et notion de $T_2^*$

### a. FID

D'après la précédente partie, le proton subit 2 relaxations : une lente (croissance de  $\vec{M}_z$  : relaxation spin-réseau) et une rapide (décroissance de  $\vec{M}_{xy}$  : relaxation spin-spin). Étant donné que le vecteur  $\vec{M}$  continue de précesser autour de  $B_0$  pendant la relaxation, ce dernier décrit une spirale en forme de cône autour de l'axe  $\vec{O}_z$  comme représenté ci-après (Figure 33).

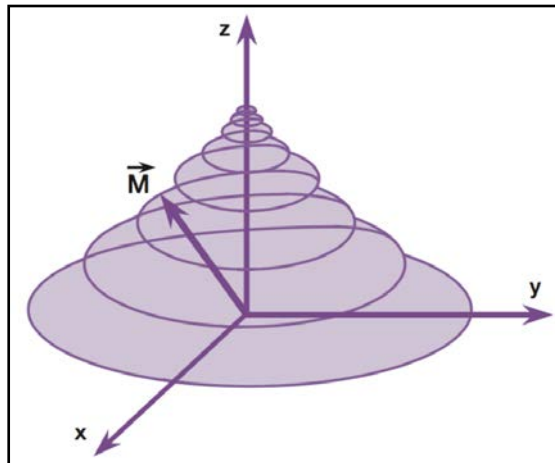


Figure 33 : Spirale décrite par le vecteur d'aimantation macroscopique  $M$  lors de la relaxation (Kastler et al., 2011)

Cette spirale, projetée dans le  $xOy$ , crée une onde de radiofréquence que l'on appelle signal d'induction libre ou free induction decay (FID). Cette onde, réceptionnée par une antenne, est convertie en un signal électrique mesurable sinusoïdale amortie par une exponentielle de temps  $T_2$  (en effet, l'amplitude de la sinusoïde est relié au vecteur  $\vec{M}_{xy}$ , dont la décroissance est fonction de  $T_2$ ) (Figure 34).

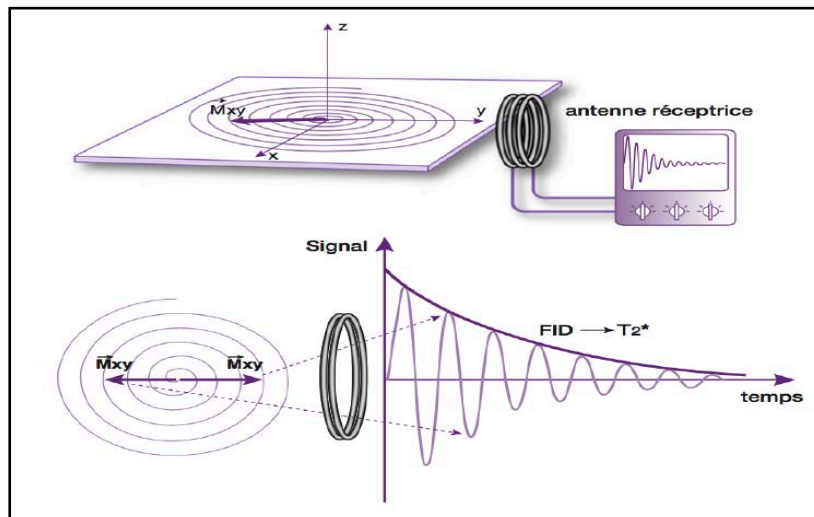


Figure 34 : Acquisition du FID et conversion en signal sinusoïdal (Kastler et al., 2011)

## b. Notion de T2\*

Nous avons vu que le signal sinusoïde était amorti par une exponentielle de temps T2. Cela est vrai, dans l'idée où le champ  $\vec{B}_0$  est parfaitement homogène. Or, si on peut le considérer comme tel au niveau macroscopique, ce n'est pas le cas à l'échelle microscopique. Ces inhomogénéités de champs, d'origines instrumentales, sont constantes et induisent un déphasage des protons encore plus rapide, d'où l'introduction d'un nouveau T2 (notée T2\* ), plus court que le premier (Figure 35).

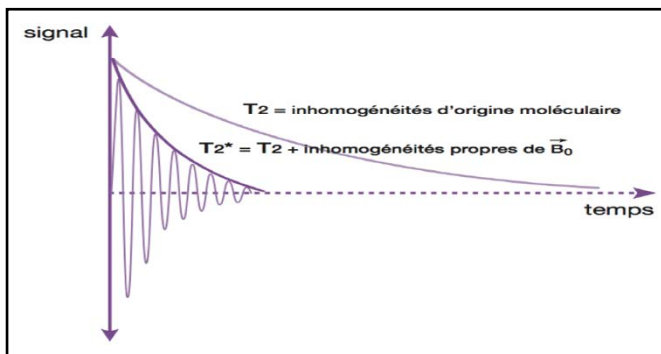


Figure 35 : Influence des inhomogénéités de B0 sur le FID (Kastler et al., 2011)

Il est possible d'obtenir le vrai T2, donc de s'affranchir des irrégularités propres du champ B0 en utilisant la séquence d'écho de spin. [Explication en annexe 2].

## 4. Acquisition en contraste T1 ou T2

Afin de comprendre les différences entre les acquisitions en T1 ou en T2, il faut introduire 2 notions (dont une déjà évoquée dans l'annexe 2) : le temps de répétition et le temps d'écho.

### A. Influence du temps de répétition

Le temps de répétition, noté TR, est le temps entre deux impulsions d'onde 90°. Lors de l'arrêt d'émission, la composante longitudinale du vecteur d'aimantation macroscopique ( $\vec{M}_z$ ) repousse plus ou moins rapidement selon le T1 des tissus (ainsi ce temps est également appelé temps de repousse). Lors de la nouvelle impulsion, le vecteur est rebasculé dans le plan xOy et un cycle recommence.

Dépendant de l'écart entre deux ondes RF, la repousse aura été plus ou moins importante. Un écart de longueur élevé entre les vecteurs  $\vec{M}_z$  au moment de l'arrivée de la nouvelle onde induit un contraste fort en T1 et donc une séquence dite « pondérée en T1 » (Figure 36).

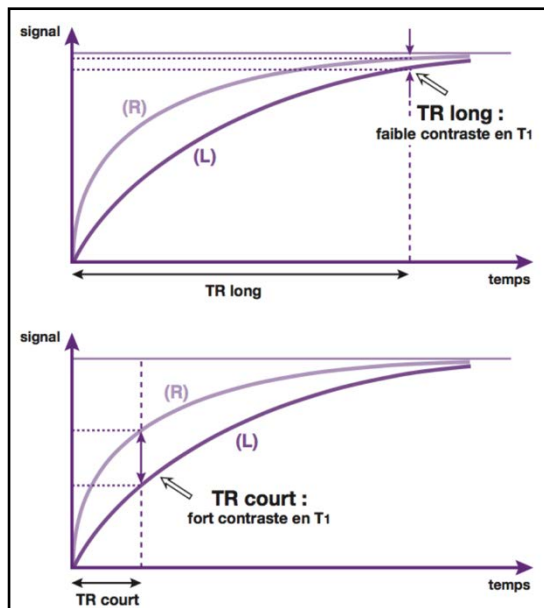


Figure 36 : Influence du Temps de répétition sur le contraste en T1 (Kastler et al., 2011)

## B. Influence du temps d'écho

Le temps d'écho (TE) est le temps durant lequel on laisse décroître le signal avant de le mesurer. Ainsi, plus TE diminue, moins il est possible de différencier les tissus par leurs T2 (T2 étant le temps nécessaire à ce que 63% du vecteur  $\vec{M}_{xy}$  ait disparu, vecteur suivant une courbe de décroissance exponentielle). Par conséquent, un temps d'écho long permet d'avoir un fort contraste en T2 et donc une séquence dite « pondérée en T2 » (Figure 37).

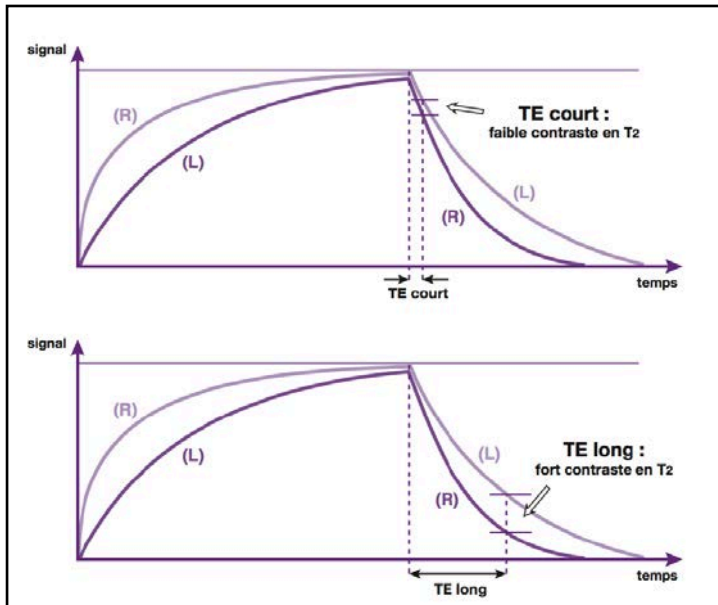


Figure 37 : Influence du Temps d'écho sur le contraste en T2  
(Kastler et al., 2011)

### C. Pondération en T1 ou T2

Les images IRM sont obtenues en nuances de gris. Un signal fort donnera une image blanche et un faible signal, une image noire. Compte tenu de ces précédentes informations, il va être possible de pondérer l'acquisition de l'image en T1 ou en T2.

Pour avoir une séquence pondérée en T1, il faut :

- Un TR (400-600ms) court pour favoriser le contraste en T1. L'acquisition est ainsi pondérée en T1.
- Un TE (15ms) court pour diminuer le contraste en T2. L'acquisition est ainsi dépondérée en T2.

C'est le tissu avec le T1 le plus court qui donnera le signal le plus élevé (blanc).

Pour avoir une séquence pondérée en T2, il faut :

- Un TR (2000ms) long pour diminuer le contraste en T1. L'acquisition est ainsi dépondérée en T1.
- Un TE (120ms) long pour favoriser le contraste en T2. L'acquisition est ainsi pondérée en T2.

C'est le tissu avec le T2 le plus long qui donnera le signal le plus élevé (blanc). Ce sont les séquences pondérées en T2 qui sont les plus contrastées mais le signal

est plus faible dû aux mesures réalisées tardivement sur la courbe d'atténuation du signal T2.

Pour avoir une séquence pondérée en densité de protons  $\rho$ , il faut :

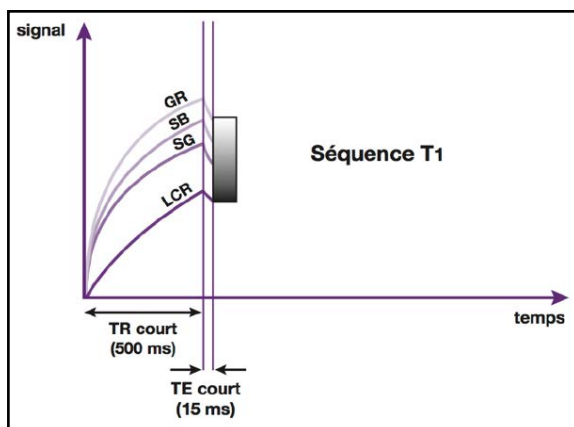
- Un TR (2000ms) long pour diminuer le contraste en T1 : dépondération en T1.
- Un TE (15ms) court pour diminuer le contraste en T2 : dépondération en T2.

Ici, l'aimantation longitudinale des différents tissus repousse complètement jusqu'à sa valeur d'équilibre initiale  $\vec{M}_z = \vec{M}_z 0$ . On sait que  $M_z 0$  croît avec la densité de protons soit la concentration en protons par unité de volume. Les différents tissus biologiques n'ayant pas une différence de densité de protons très élevée, le contraste obtenu est généralement faible.

## D. Contraste du système nerveux central

### a. Pondération en T1

Lors de l'acquisition d'une séquence pondérée en T1, le contraste est dit anatomique. En effet, la substance blanche (SB) apparaît blanche et la substance grise (SG) apparaît grise. Le liquide cérébro-spinal (LCS) apparaît noir et les graisses, ayant un temps de relaxation en T1 plus court que la SB apparaissent encore plus blanche que cette dernière.



Comme vu précédemment, l'acquisition avec un TR et un TE court permet d'obtenir une image en contraste anatomique (Figure 38).

Figure 38 : Séquence pondérée en T1  
(Kastler et al., 2011)

Le signal est influencé par les caractéristiques du milieu. En effet, en présence d'un phénomène pathologique telle qu'une inflammation, le tissu apparaîtra plus sombre du fait de l'inflation hydrique subi par le tissu (Rappel : le T1 des liquides est très long). Un enrichissement en protéines causera un raccourcissement du T1 et blanchira le signal. Enfin, les os/calcifications et les cavités aériques apparaissent noirs (du fait respectivement de l'immobilité des molécules et de la faible densité de protons).

L'obtention d'un signal contrasté en T1 est compliqué pour 2 raisons : la différence de T1 entre les tissus est relativement faible et la dépendance complète en T2 n'est pas possible (l'idéal serait un temps d'écho de zéro, ce qui n'est pas réalisable en pratique).

### b. Pondération en T2

En séquence pondérée en T2, le contraste est inversé par rapport à T1, donnant ainsi : une substance blanche plus sombre que la substance grise et un LCR apparaissant blanc.

Rappel : une séquence pondérée en T2 est acquise avec un TR long (dépendance en T1) et un TE long (pondération en T2).

Nous avons vu en partie 3 que l'allongement du TR pondère le signal en densité protonique. La substance grise étant plus riche en protons que la substance blanche, la courbe de repousse de la SG passe au-dessus de celle représentant la repousse de la SB. (cf. zone encadrée en rouge figure 39). Cette inversion se conserve lors de la décroissance du signal.

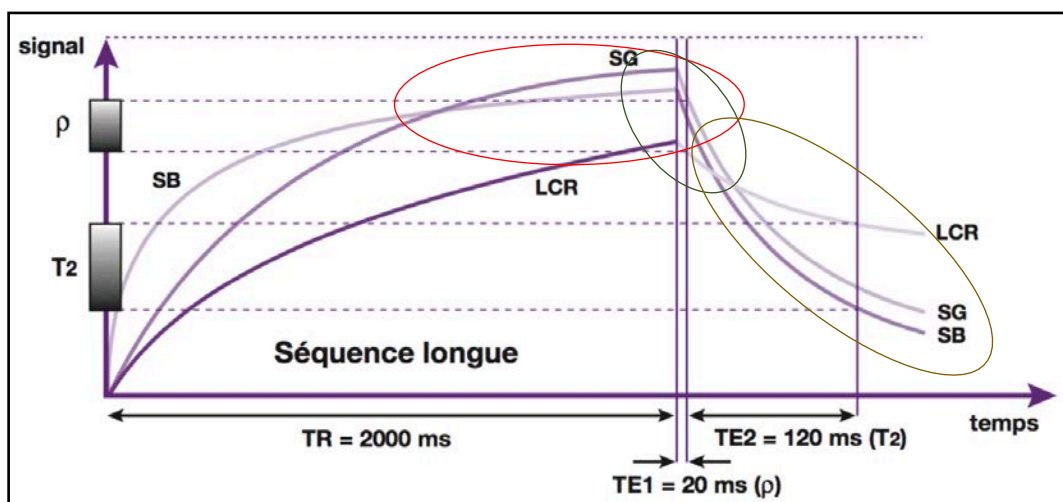




Figure 39 : Séquence pondérée en T2 (TR=2s) et en densité (Kastler et al., 2011)

La partie droite de la figure 39 a une allure atypique. En effet, dans un premier temps la courbe du LCS est en-dessous des courbes de la SB et de la SG alors que dans un deuxième temps, elle se trouve au-dessus de ces dernières.

Durant la phase 1 (cf. zone cerclée en vert), la séquence est pondérée en densité protonique (TR long = dépondération en T1, TE court = dépondération en T2). Ainsi nous avons  $SG > SB > LCR$  (Pour un  $TR = 2\text{sec}$  dans notre situation, cf. annexe 3). La phase 2 (cf. zone cerclée en ocre) est pondérée en T2 (TR et TE long) expliquant donc le classement suivant :  $LCR > SG > SB$  (le LCR ayant un T2 long, la courbe représentant sa décroissance passe au-dessus de celles représentant les substances blanche/grise)

Nous savons que les phénomènes pathologiques ont tendance à allonger le T2 induisant des tissus en hyper-signal (et qui apparaissent donc plus blanc).

### c. Bilan

Pondération T1	Pondération T2
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Substance Blanche = BLANC</li> <li>- Substance Grise = GRIS</li> <li>- LCR = NOIR</li> </ul> <p style="text-align: center;"><b>SB &gt; SG &gt; LCR</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Substance blanche = GRIS FONCE</li> <li>- Substance Grise = GRIS CLAIR</li> <li>- LCR : BLANC</li> </ul> <p style="text-align: center;"><b>LCR &gt; SG &gt; SB</b></p>
 <p style="text-align: center;"><b>T1</b></p>	 <p style="text-align: center;"><b>T2</b></p>
Processus pathologiques apparaissent en hyposignal = GRIS/NOIR	Processus pathologiques apparaissent en hypersignal = GRIS CLAIR/BLANC



## 5. Acquisition de l'image IRM

### A. Composition d'une image

Le pixel est la plus petite unité constituant une image bidimensionnelle. Dans le cas de l'IRM, nous travaillons en 3D. Ainsi, l'unité élémentaire avec laquelle nous travaillons est le voxel. Ce volume élémentaire d'échantillonnage émet un signal dont l'intensité sera reportée sur le pixel correspondant.

On définit comme le champ de vue (en anglais Field of view : FOV) comme les dimensions réelles du plan de coupe. Le FOV est représenté schématiquement par une matrice à  $l$  lignes et  $c$  colonnes (Figure 40).

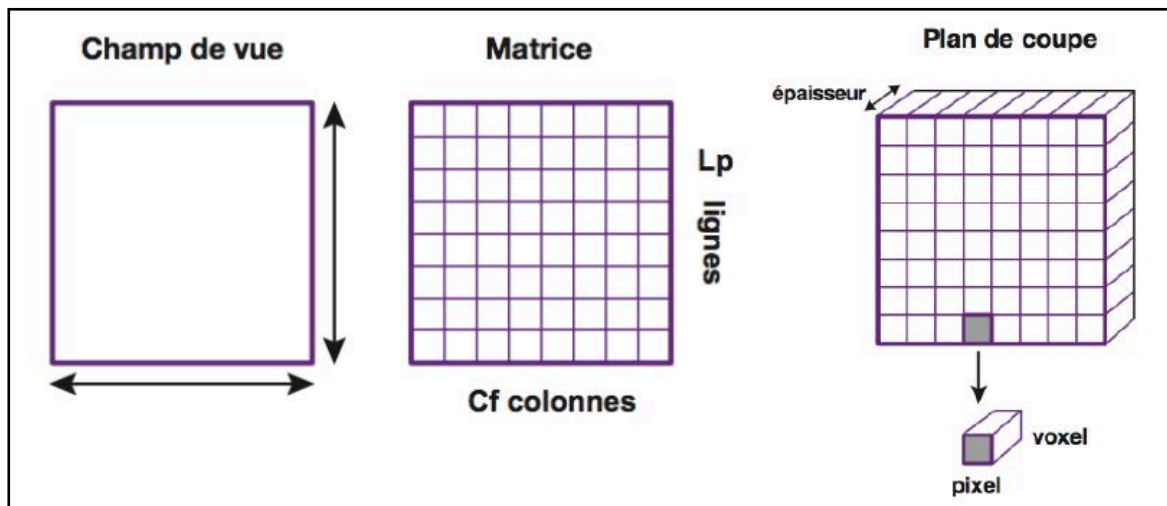


Figure 40 : Définitions pixel/voxel/FOV (Kastler et al., 2011)

### B. Repérage dans l'espace

Nous nous sommes placés jusqu'ici dans un champ homogène, induisant que tous les protons précessent à la même fréquence autour de  $B_0$ . La question qui se pose alors est de savoir comment choisir un plan de coupe plutôt qu'un autre et comment, une fois ce plan défini, se repérer sur la matrice représentant ce dernier ?

Ceci est permis grâce à 3 gradients, selon les axes  $Oz$ ,  $Ox$  et  $Oy$  que l'on notera respectivement  $G_z$ ,  $G_x$  et  $G_y$ . Ces gradients sont dits linéaires car leur valeur

selon l'axe d'application augmente d'une même quantité par unité de mesure. (Pour illustrer : tous les centimètres le champ  $\vec{B}_0$  augmente de 0,1T).

### a. Sélection du plan de coupe

Si l'on applique une onde RF  $90^\circ$  à la fréquence  $\omega_0$  (fréquence de Larmor), tous les protons du volume subissent une rotation, produisant un signal inexploitable, car il sera impossible de savoir d'où vient chaque signal réceptionné par l'antenne.

On définit donc dans un premier temps un plan de coupe grâce à la mise en place du gradient  $G_z$  ou  $G_{ss}$  (Figure 41) (Explication concernant la production de ce champ  $\vec{G}_z$  en annexe 4).

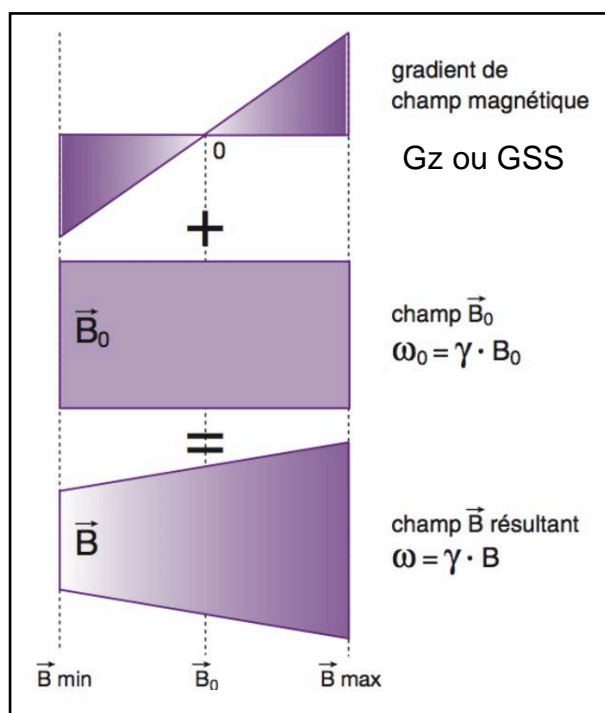


Figure 41 : Addition du champ  $\vec{G}_z$  avec  $\vec{B}_0$  (Kastler et al., 2011)

Supposons que la fréquence angulaire de précession des protons varie de  $\Delta\omega$  tous les cm. Nous avons alors :  $\omega_1 = \omega_0 + \Delta\omega$ ,  $\omega_2 = \omega_0 + 2\Delta\omega$ ,  $-\omega_1 = \omega_0 - \Delta\omega \dots$

Ainsi, les protons, dans les différents plans P1/P2/P3 ..., précessent à des vitesses angulaires différentes. Or nous avons vu précédemment que pour obtenir un phénomène de résonance, il faut que la fréquence de l'onde RF envoyée soit égale à la fréquence de Larmor (=fréquence de précession de Larmor). En d'autres termes, si l'on envoie une onde RF de fréquence  $\omega_2$ , seuls les protons du plan P6 (Figure 42) résonneront. Nous avons sélectionné le plan de coupe P6.

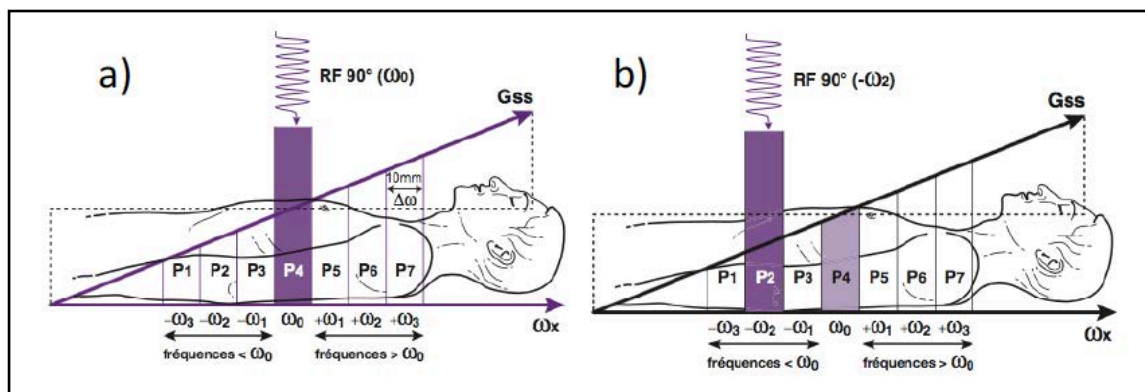
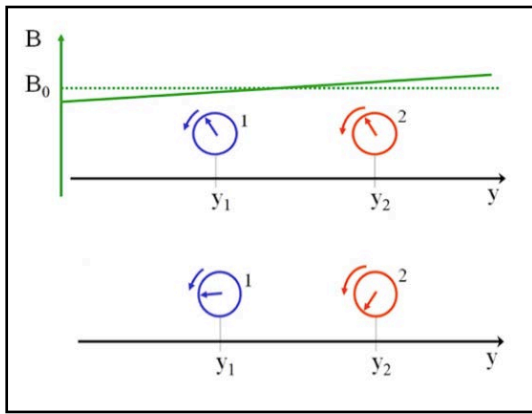


Figure 42 : Sélection d'un plan de coupe grâce au gradient  $G_{ss}$  (Kastler *et al.*, 2011)

A cette étape, nous avons un plan de coupe que nous modélisons par une matrice à 1 lignes et c colonnes.

## b. Codage en phase

La matrice précédemment créée possède un axe x (colonnes) et un axe y (lignes). Le but du codage de phase est de différencier les lignes entre elles. Pour se faire, un gradient est appliqué plus au moins longtemps selon l'axe Oy, entre l'émission de l'onde RF et la réception du signal. L'application de ce dernier a pour conséquence de modifier les vitesses de précession des protons selon l'axe y. Ainsi, chaque ligne de la matrice est caractérisée par une vitesse de précession de proton unique. Ces différentes vitesses induisent un déphasage des protons, déphasage qui est conservé lors de la désactivation du gradient.



Schématiquement (Figure 43) : ci-contre, un gradient est appliqué selon l'axe  $y$ , induisant une vitesse de précession plus grande pour le proton 2. Cette différence de vitesse est telle que le proton 2 finit par prendre de l'avance sur le proton 1, créant ainsi un déphasage.

Figure 43 : Création d'un codage en phase

Lors de la désactivation du gradient selon  $y$ , les protons tournent à la même vitesse mais le déphasage créé pendant l'application du gradient est conservé. Le résultat à l'échelle de la matrice est représenté figure 44.

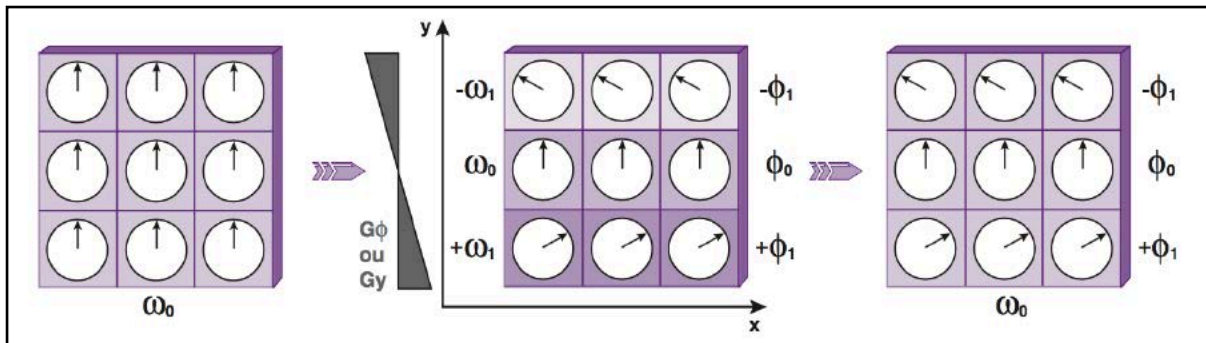
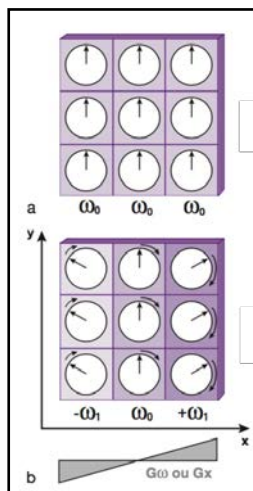


Figure 44 : Codage en phase d'une matrice 3x3 (Kastler et al., 2011)

### c. Codage en fréquence



La précédente partie a permis d'individualiser chaque ligne de la matrice. Maintenant, l'objectif est la distinction de chaque colonne, distinction permise par l'application d'un troisième champ, cette fois selon l'axe  $Ox$ . Ce gradient, modifiant la vitesse de précession des protons dans chaque colonne, est appliqué pendant la réception du signal (en effet, une application avant aurait un effet sur les phases, annulant ainsi l'étape de codage en phase).

Figure 45 : Codage en fréquence (Kastler et al., 2011)

En conséquence, lors de la réception du signal et pour une colonne donnée, tous les protons vont à la même vitesse (Figure 45).

#### d. Matrice finale

A l'issue des deux dernières étapes nous pouvons attribuer à chaque carré de la matrice (donc à chaque pixel) un couple [vitesse,phase] permettant un repérage spatial précis (Figure 46).

plan de coupe

$-\phi_1$ $-\omega_1$	$-\phi_1$ $\omega_0$	$-\phi_1$ $+\omega_1$
$\phi_0$ $-\omega_1$	$\phi_0$ $\omega_0$	$\phi_0$ $+\omega_1$
$+\phi_1$ $-\omega_1$	$+\phi_1$ $\omega_0$	$+\phi_1$ $+\omega_1$

Figure 46 : Couple [vitesse,phase] associé à chaque carré de la matrice (*Kastler et al., 2011*)

## 6. Reconstruction de l'image

### A. Notion de transformée de Fourier

La reconstruction de l'image est permise par l'utilisation d'un outil mathématique appelé la transformée de Fourier. Les informations obtenues grâce aux différents codages de phase et de fréquence sont stockées dans un plan nommé « plan de Fourier ». C'est un deuxième outil mathématique, la transformée de Fourier inverse, qui permet de passer de ce dernier plan à l'image.

### B. Plan de Fourier ou espace des « k »

Nous avons vu que lors de la sélection d'un plan de coupe, la matrice obtenue était codée en phase et en fréquence. Dans la séquence d'événements permettant l'acquisition du signal IRM, un gradient selon Gy est appliqué (codage en phase), puis, lors de la réception du signal, un gradient selon Gx est mis en place, permettant le codage en fréquence. Il n'est pas possible en revanche d'appliquer ces deux gradients simultanément, l'un perturbant l'effet de l'autre et vice-versa.

Ainsi, lors de l'application du gradient de phase puis de celui de fréquence et lorsque le signal est acquis, nous obtenons des données pour une ligne de la matrice. Il faut recommencer l'opération  $N_y$  fois,  $N_y$  étant le nombre de ligne de la matrice, en incrémentant à chaque fois le gradient de phase mis en place.

De plus, lors de la réception du signal et de l'acquisition d'une ligne, nous nous rendons compte que l'équation de ce dernier est fortement similaire à l'équation de définition de la transformée de Fourier. Grâce à un changement de variable dans l'équation du signal réceptionné (en posant  $k = \gamma \cdot G \cdot t$ ), il est possible d'obtenir  $F(k_x) = \int dx$  et donc de constater que nous remplissons directement l'espace de Fourier avec des fréquences spatiales,  $k_x$  et  $k_y$  (l'opération et la logique sont identiques dans l'axe  $Oy$ ).

Nous savons que la transformée de Fourier est réversible, et nous pouvons donc à partir des données en fréquences spatiales (courbe amplitude= $f(d^{-1})$ ), obtenir des données spatiales (amplitude= $f(\text{distance})$ ).

Ainsi grâce à une transformée de Fourier inverse (double dans notre cas car à deux dimensions), et en associant une échelle de gris à l'ordonnée de la courbe représentant amplitude= $f(\text{distance})$ , nous pouvons passer du plan des  $k$  à une image interprétable.

## **7. Imagerie de diffusion**

### **A. Principe de l'IRM de diffusion**

L'imagerie de diffusion a pour but de mettre en évidence les mouvements microscopiques de l'eau dans les tissus. Dans un milieu biologique, les molécules d'eau ne sont pas immobiles et sont animées d'un mouvement aléatoire dit « brownien ». Ces derniers sont plus ou moins intenses en fonction du milieu. En conséquence, plus l'eau est libre dans un tissu plus les mouvements seront aisés et plus l'agitation moléculaire sera importante.

Afin d'obtenir un signal dit « pondéré en diffusion », il faut ajouter des gradients supplémentaires (dans les directions Ox, Oy et Oz) à une séquence de type EPI-SE (annexe 6).

Ces gradients sont 2 champs magnétiques courts et très intenses qui sont appliqués avec les objectifs suivants :

- Le premier confère aux protons une avance de phase proportionnelle à leur position sur le gradient (partie 1).

- Le deuxième est exactement opposé au premier, et est de même intensité (partie 2).

En conséquence, un proton qui ne bouge pas dans le milieu va subir un déphasage +1 et un déphasage -1, pour arriver à un résultat nul. En revanche, un proton qui est en mouvement entre l'application des deux gradients va subir un déphasage proportionnel à son mouvement sur l'axe des gradients. Ainsi, lors du passage à la phase 2, le résultat n'est pas nul. Ces mouvements entre les deux parties sont infimes, d'où la nécessité de mettre en place des gradients très intenses.

Pour rappel, dans notre séquence EPI-SE, nous sommes pondérés en T2 (nous nous intéressons donc à la décroissance exponentielle du vecteur  $\vec{M}_{xy}$ ). Les molécules d'eau immobiles ne subissent aucunes conséquences de l'application des 2 gradients, et donc le signal n'est pas atténué. A l'inverse, des molécules d'eau en mouvements subissent un déphasage, qui est d'autant plus important que leur mouvement est rapide, induisant une diminution du vecteur  $\vec{M}_{xy}$  et donc du signal reçu. La réalisation pratique d'un IRM de diffusion et l'obtention d'une image de diffusion sont expliquées dans l'annexe 7.

## **B. Diffusion Isotrope/Anisotrope**

### **a. Définitions**

Une substance est dite « isotrope » si elle présente les mêmes propriétés dans toutes les directions (homogène). Elle sera dite « anisotrope » si ses propriétés varient selon les directions considérées.

## b. Propriétés du tissu nerveux

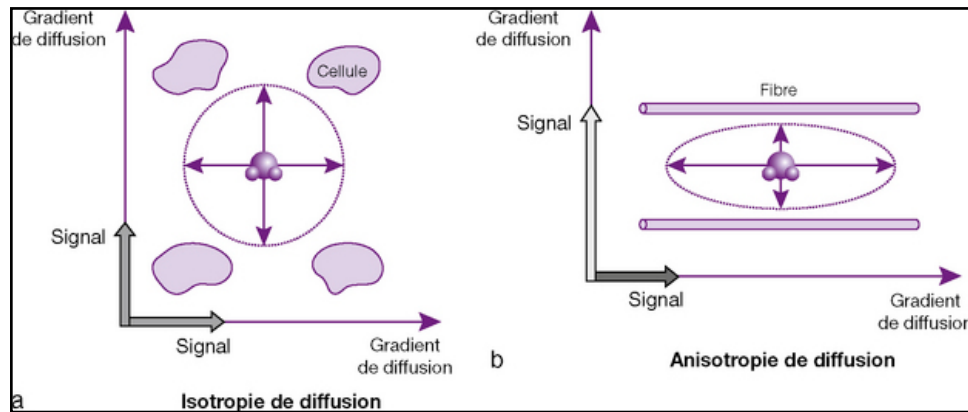


Figure 47 : Anisotropie dans le tissu nerveux et conséquences (Kastler et al., 2011)

Dans la substance grise ou dans le LCR (en a de la figure 47), la diffusion est identique dans les 3 directions de l'espace. En revanche, dans la substance blanche, du fait de la présence de longues fibres axonales, la diffusion sera majorée longitudinalement aux fibres et minorée perpendiculairement. Il en résulte un hypo-signal selon l'axe Ox et un hyper-signal selon Oy (Figure 47).

Cette propriété du tissu nerveux est à la base du principe d'imagerie de tenseur de diffusion (DTI : *Diffusion Tensor Imaging*).

## C. Anisotropie fractionnelle

Nous avons vu dans la figure 48 que, du fait de la forme longitudinale de la substance blanche, le mouvement des molécules d'eau décrit une ellipse. Afin de poursuivre, il convient d'introduire la notion mathématique de tenseur. Dans notre cas, le tenseur est une matrice de taille 3x3 qui va contenir les coefficients de diffusion dans neuf directions. En réalité, les directions Dxy et Dyx sont équivalentes, de même Dyz=Dzy et Dzx=Dxz. La mesure des coefficients de diffusion dans 6 directions suffit donc à remplir le tenseur associé à un voxel.

Nous sommes donc en présence d'une matrice 3x3 ( $\bar{D}$ ), matrice dont il est possible de déterminer les valeurs propres (ces valeurs sont les racines du polynôme caractéristique associée à la matrice que l'on considère). Les 3 valeurs propres sont



$\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3$ . Ces dernières permettent le calcul des vecteurs propres ( $\vec{e}_1, \vec{e}_2, \vec{e}_3$ ) associés en résolvant par exemple pour  $\vec{e}_1$  le système :

$$\begin{pmatrix} \bar{D} - \lambda_1 I_n \end{pmatrix} \begin{pmatrix} x_1 \\ x_2 \\ x_3 \end{pmatrix} = 0$$

( $x_1, x_2$  et  $x_3$  étant les coordonnées du vecteur propre associé à  $\lambda_1$  dans le repère  $Ox, Oy, Oz$ )

Ainsi, par l'obtention de 3 vecteurs propres, nous sommes en mesure de caractériser le mouvement anisotrope des molécules d'eau dans un repère orthogonale (Figure 48).

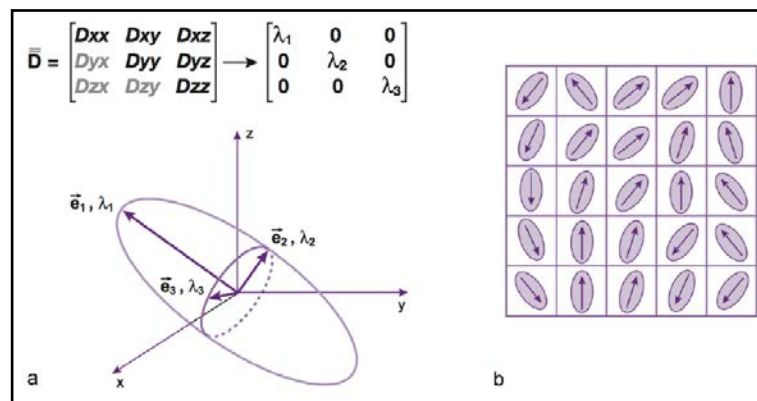


Figure 48 : Caractérisation du mouvement ellipsoïdale des molécules d'eau dans la substance blanche (Kastler et al., 2011)

Pour chaque ellipse et donc pour chaque voxel, on peut déterminer la direction de diffusion principale. La conséquence première est la possibilité d'avoir la direction des fibres de la substance blanche, et même, en s'intéressant aux voxels les uns par rapport aux autres, de définir la trajectoire de ces dernières (c'est ce que l'on appelle la « *Fiber Tractography* »). Il est en outre possible d'obtenir une carte d'anisotropie fractionnelle (FA) caractérisant pour chaque voxel le degré de différence entre l'ellipse obtenue et un cercle parfait (le cercle caractérisant un mouvement isotrope). Ainsi, le tissu nerveux étant fortement « orienté », les valeurs de FA se rapprochent de 1, alors que sa valeur tend vers 0 dans un milieu isotrope. Par exemple dans notre contexte, une diminution de la FA peut être révélatrice d'une diminution de densité ou d'une perte d'intégrité de la substance blanche.

## D. Coefficient de diffusion apparent (CDA)

Un paramètre mesurable en imagerie de diffusion est le CDA ou coefficient de diffusion apparent, notamment utilisé afin d'obtenir une cartographie CDA, carte qui est intéressante en complément des images de diffusion.

Ce dernier s'exprime en  $\text{mm}^2/\text{s}$  et permet d'évaluer avec plus de précision les anomalies de diffusion. La valeur du CDA est donné par la relation mathématique suivante :  $\text{Log}(S/S_0) = -b \cdot \text{CDA}$ .  $S_0$  : Signal obtenu en pondération T2 sans gradient de diffusion,  $S$  : Signal obtenu en appliquant un gradient de diffusion caractérisé par un facteur de gradient  $b$ .

Nous connaissons dans cette relation  $S$ ,  $S_0$  et  $b$ , ce qui nous permet de calculer le CDA. Pour plus de précisions, il est possible de faire plusieurs mesures avec des forces de gradients différentes (donc des  $b$  différents) afin d'obtenir une courbe de type  $y=ax$ , avec  $y=\text{Log}(S/S_0)$ ,  $x=b$  et  $a=-\text{CDA}$ . La courbe ainsi obtenu a pour coefficient directeur la valeur du CDA que nous recherchons (Figure 47).

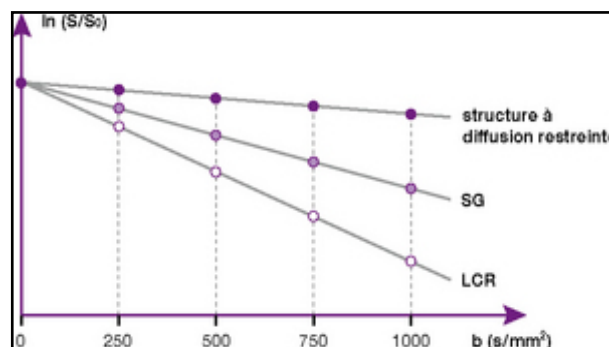


Figure 49 : Calcul de CDA (Kastler et al., 2011)

La figure 49 est un exemple de courbe possible obtenu pour différents tissus. Dans un tissu où la diffusion est lente,  $S$  ne sera que très peu diminué par rapport à  $S_0$ , ainsi  $\log(S/S_0)$  ne sera que très peu diminué avec l'augmentation de l'intensité du champ gradient (la fonction  $y=\log(x)$  étant une fonction croissante). En conséquence, la « pente », et donc le CDA d'un tissu où la diffusion est restreinte sera faible.

Ces calculs permettent d'établir une cartographie des CDA, cartographie qui peut s'avérer intéressante en complément de l'imagerie de diffusion (exemple pour évaluer l'âge d'un AVC).

### **III. Principe de la coloration histologique et immunohistochimique**

L'histologie est l'étude des tissus biologiques à l'échelle microscopique. Son intérêt est majeur, tant en médecine humaine et vétérinaire qu'en biologie. Elle permet l'étude des structures des tissus qu'ils soient sains ou pathologiques. Elle apporte donc aussi bien une aide au diagnostic de maladies qu'une évaluation de nouvelles approches thérapeutiques.

Afin d'étudier des tissus ne présentant que très peu de contraste au microscope, l'histologie utilise de nombreux outils permettant d'augmenter ce dernier, notamment des colorants. Lorsque ces colorants sont des réactifs chimiques qui réagissent entre eux ou avec le milieu, nous parlons d'histochimie. Aujourd'hui, des anticorps spécifiquement dirigés contre des molécules recherchées sont souvent utilisés : nous parlerons alors d'immunohistochimie dont le principe fondamental est expliqué en annexe 7.

Comme l'IRM, l'histologie a une place importante dans notre étude, c'est pour cela que nous allons, dans un premier temps, décrire la coloration habituellement utilisée lorsque nous observons le système nerveux centrale au microscope. Nous aborderons ensuite l'importance de l'immunohistochimie dans l'étude de la maladie d'Alzheimer, justifiant son utilisation dans notre investigation.

#### **1. Coloration normale du SNC**

Aujourd'hui, bien qu'il existe de nombreuses façons d'observer le cerveau au microscope, la méthode la plus utilisée est la coloration d'histochimie à l'hémalum-éosine. Cette coloration associe 2 colorants qui ont chacun leurs spécificités :

- l'hémalum est un colorant basique qui a une affinité pour les éléments cellulaires acides dits basophiles comme les acides nucléiques. Il colore ainsi en violet : le noyau, des ribosomes libres ou encore du réticule endoplasmique granuleux (RER).

- l'éosine est, au contraire, un colorant acide ayant une affinité pour les éléments cellulaires basiques dits éosinophiles, comme les mitochondries, les grains de neurosécrétion ou encore le cytoplasme. Ces éléments sont colorés en rose.

En fonction de la quantité de matériel présent sur les échantillons, les degrés de violet et de rose seront plus ou moins important.

### A. Contraste de la substance grise :

La substance grise est composée de plusieurs éléments qui ne seront pas représentés de la même façon sur les lames colorées à l'hémalun-éosine. Ces différents composants ainsi que leur forme et leur coloration sont répertoriés dans la figure ci-dessous (Figure 50) :

Composants	Représentation	Forme au microscope	Coloration au microscope
<b>Corps cellulaires neuronaux</b>	Noyau volumineux (chromatine dispersée et nucléole riche en RER).	Grand ovale	Violet
	Cytoplasme	Tapis de fond appelé la neuropile	Rose
<b>Astrocytes protoplasmiques</b>	Noyau (chromatine et nucléole de petite taille)	Petit ovale	Violet pâle
	Extension cytoplasmique	Pas visible, confondues avec la neuropile	Rose
<b>Oligodendrocytes satellites</b>	Noyau (chromatine condensée)	Petit ovale	Violet foncé
	Cytoplasme	Halo blanc	Absence de coloration (fixation par immersion)
<b>Microgliocytes</b>	Noyau	Petit, cunéiforme, de façon éparsé dans la substance grise.	Violet assez foncé

Figure 50 : Clés de reconnaissance des éléments de la substance grise

Un exemple de coloration de la substance grise est représenté ci-contre (Figure 51) :

- image A : un neurone avec sa dendrite (D) et son axone (A), x1200.

- image B : un astrocyte (flèches) et un oligodendrocyte (tête de flèche), x554.

- image C : Oligodendrocytes satellites (flèches), x554.

- image D : cellules microgliales (flèche), x554.

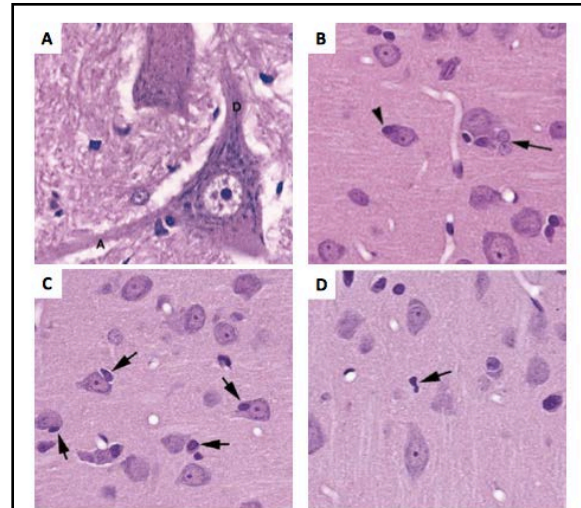


Figure 51 : Aspect histologique à l'hémalum-éosine de la substance grise.  
(Young et al., 2010 ; Garman 2011)

Sur toutes les images, nous remarquons le fond rose éosinophilique représentant la neuropile.

## B. Contraste de la substance blanche

A l'image de la substance grise, la substance blanche présente une coloration différente de part sa composition. Elle est constituée de :

- faisceaux d'axones en rose représentés en ligne ou en disque en fonction de la coupe. Les plus gros seront entourés d'un manchon blanc car les gaines de myéline qui les entourent sont détruites lors du procédé de préparation.

- astrocytes fibreux et de microgliaocytes qui apparaissent par leur noyau de couleur plus ou moins violette.

- oligodendrocytes interfasciculaires, reconnaissables par un halo périnucléaire et alignés entre les fibres nerveuses. Ils sont visibles sur la figure 52 ci-dessous (A : halo périnucléaire ; B : alignement entre les fibres nerveuses).

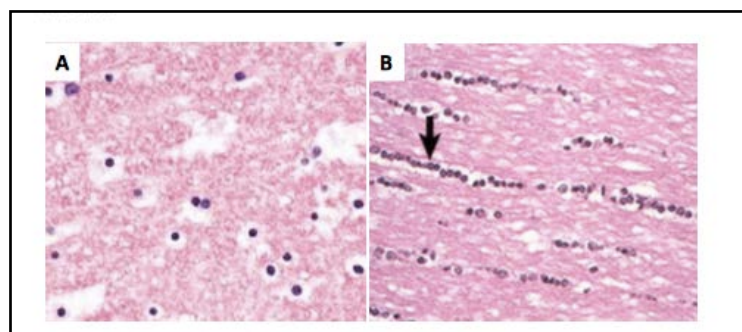


Figure 52 : Aspect histologique à l'hémalum-éosine de la substance blanche. x 554,( Garman 2011 ; Zachary 2012)

## C. Et chez le chat ?

Pour la mise en évidence des contrastes au sein des tissus du système nerveux central, la coloration à l'hémalum-éosine fait consensus autant chez l'Homme que chez le chat.

Aussi, chez le chat, 2 colorations sont souvent utilisées : la PAS (Periodic acid of Schiff) et le colorant de Von Kossa. Ils mettent en évidence respectivement le dépôt de lipofuscine (pigment cellulaire brun des débris moléculaires) et le dépôt de calcium, qui sont les conséquences de la sénescence et dégénération cellulaire.

## 2. Histoire de la mise en évidence de la MA

Comme vu précédemment, la coloration à l'hémalum-éosine présente des limites puisqu'elle ne permet pas d'observer les expansions cytoplasmiques cellulaires (dendrites et axones) et la reconnaissance des différentes cellules gliales est parfois difficile.

### A. Pathologie tau chez l'Homme : des premières colorations à la mise en évidence immunohistochimique

Aloïs Alzheimer, en 1907, s'intéresse au cerveau d'un de ses patients atteint de démence grâce à la technique histologique d'imprégnation argentique mise au

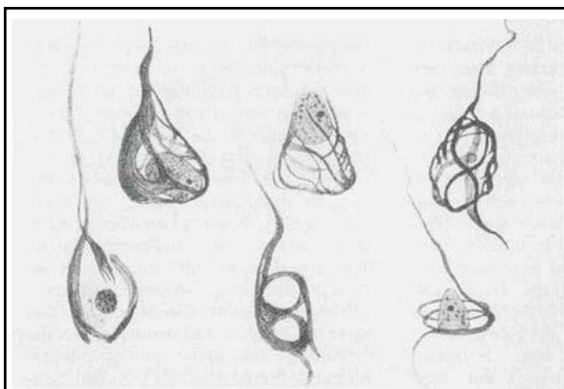


Figure 53 : Dessin original de Aloïs Alzheimer (1864-1915)

point par le Docteur Max Bielschowsky. Cette technique, exploitant l'argyrophilie des cellules nerveuses, a permis de mettre en évidence des structures fibrillaires extra et intracellulaires (correspondant respectivement aux plaques amyloïdes et aux NFTs). La sélectivité des méthodes d'imprégnation argentique s'affine avec le progrès des connaissances. Ainsi la méthode de

Gallyas permet une mise en évidence des lésions associées à la pathologie Tau. C'est enfin en 1985 que le professeur J.P Brion, en utilisant des anticorps dirigés

contre la protéine tau, met en évidence la composition de ces lésions. Suite à cette découverte, diverses investigations ont confirmé ce résultat, justifiant ainsi l'intérêt de l'immunohistochimie dans la mise en évidence des lésions tau associées à la maladie d'Alzheimer (Figure 54).

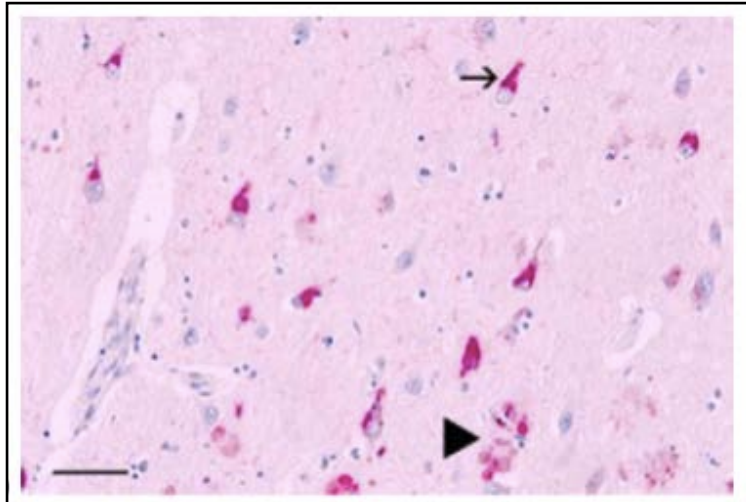


Figure 54: DNF (flèche noire) mises en évidence par IHC avec des anticorps anti Ser 396 de la protéine tau phosphorylée dans le néocortex humain (échelle : 36  $\mu$ m) (Yu et al., 2011)

Il existe aujourd'hui de nombreux anticorps, dirigés soit contre l'ensemble de la protéine, soit contre des acides aminés particuliers. L'ensemble de ces anticorps et leur cibles sont regroupés dans la figure suivante :

Anticorps	Cibles
Tau 5	Protéine entière
AT8	Ser199, Ser 202, Thr205
PHF1	Ser396, Ser404
PHF9	Ser404
AT270	Thr181
AT180	Thr231
pT205	Thr205
AT100	Ser212, Thr214
P53	Ser315

Figure 55 : Présentation des anticorps utilisés dans la mise en évidence de la protéine tau hyperphosphorylée et leurs cibles

Les anticorps AT8 et PHF 1 présentent l'intérêt d'être dirigé contre des acides aminés étant des sites de phosphorylation lors de situations pathologiques (*Tranchant et al., 1997*).

## B. Mise en évidence de la pathologie A $\beta$

En 1892, Blocq et Marinesco observent les plaques neuritiques et les classent comme nécrose miliaire car leur centre se compose d'un dépôt de 10 à 20  $\mu$ m de diamètre évoquant un phénomène nécrotique. Historiquement, la coloration au rouge congo a permis de déterminer la nature « amyloïde » de ces plaques car ce colorant, bien qu'aujourd'hui défini comme toxique, se fixe sélectivement sur les substances amyloïdes et les colore en rouge avec biréfringence vert-jaune en lumière polarisée. (Figure 56). En revanche, cette méthode n'est utilisée que dans le domaine de la recherche et n'a aucune visée diagnostic.

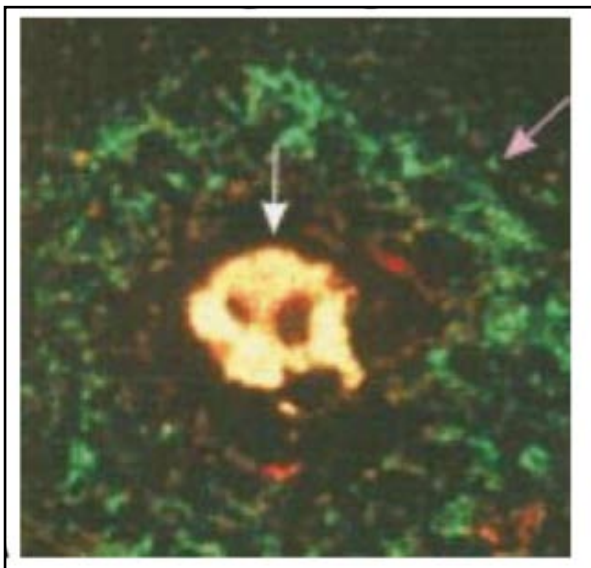


Figure 56 : Plaque sénile chez l'Homme avec immunomarquage du peptide A $\beta$  (vert) et coloration par le rouge Congo en microscopie confocale. x830. Cœur de la plaque sénile : double marquage (rouge Congo et IHC). (*Duyckaerts et al., 1999*).

L'immunohistochimie est la technique de référence pour caractériser la protéine A $\beta$  et permet une étude de cette dernière en fonction de sa séquence d'acides aminés.

Ainsi chez l'Homme, il existe aujourd'hui de nombreux anticorps dirigés spécifiquement pour mettre en évidence la protéine A $\beta$ . Pour la pathologie amyloïde, les plus utilisés sont des anticorps dirigés contre:

- l'isomère A $\beta$  entier (par espèces : A $\beta$ 1-x, A $\beta$ x-40, A $\beta$ x-42)
- des portions spécifiques (A $\beta$ 8-17 par exemple)



- A $\beta$ 1-42 ou A $\beta$ 1-40
- APP (N-terminal ou C-terminal)
- des oligomères pré-fibrillaires A $\beta$  42 (A11).

Il existe donc une multitude d'anticorps permettant de mettre en évidence les lésions associées à la maladie d'Alzheimer. Si le panel n'est pas aussi large chez le chat, il existe toutefois des marqueurs permettant d'investiguer le syndrome de dysfonctionnement cognitif félin.

### **3. Utilisation de marqueurs spécifique chez le chat et pour le SDCF**

#### **A. A $\beta$ 42 : indicateur principal de la pathologie amyloïde**

Les anticorps utilisés chez l'Homme ont été testé chez le chat. Tous ne donnent pas des résultats satisfaisant. En effet :

- Anti-A $\beta$ 1-40 n'est pas mis en évidence chez le chat. Pour rappel, cette forme est soluble, empêchant l'accumulation dans le cerveau du chat vieillissant (*Cummings et al., 1996*).
- Anti-A $\beta$ 17-24 et A $\beta$ 1-42 sont mis en évidence dans des plaques diffuses chez le chat âgé.
- Anti-A $\beta$ 1-16 est mis en évidence de manière anecdotique et avec une moindre intensité que pour A $\beta$ 1-42 et A $\beta$ 17-24 (*Head et al., 2005*).

De plus, des expériences de spectrométrie de masse (SELDI-TOF) révèlent que le peptide A $\beta$ 42 est celui qui a le plus tendance à s'accumuler dans le cerveau de chat (*Head et al., 2005*).

Ainsi, la technique d'immunohistochimie impliquant l'anticorps anti-A $\beta$ 1-42 semble être la plus adaptée à l'établissement d'une comparaison humain/félin.

#### **B. Pathologie tau : marqueur AT8**

Pour rappel, tant chez l'Homme que chez le chat malade, la protéine tau est hyperphosphorylée. Il apparait que c'est l'immunocoloration des acides aminés portant ces phosphores surnuméraires qui est la plus utilisée pour marquer la

pathologie tau. Dans le cerveau du chat, c'est aussi E.Head et son équipe qui ont testé chez d'autres espèces les anticorps utilisés chez l'Homme. Les résultats sont présentés dans la figure ci-dessous :

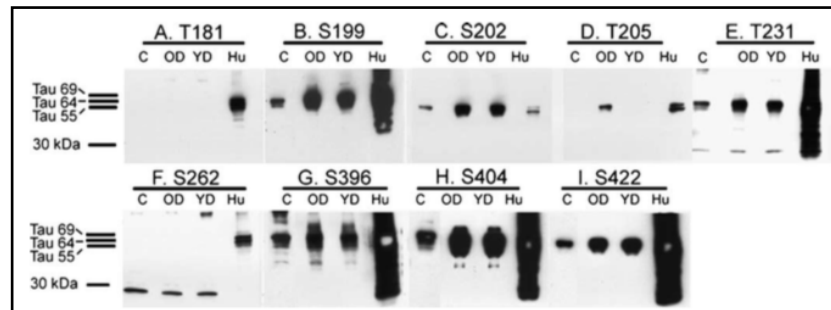


Figure 57 : Comparaison de la phosphorylation de tau entre le chat, le chien et l'Homme par Western blot. (C: vieux chat; OD: vieux chien; YD: jeune chien; Hu: tissu AD humain) (Head et al., 2005)

Dans un premier temps, nous pouvons voir qu'il existe des phosphorylations présentes chez l'Homme non détectées dans le cerveau du chat âgé : les phosphorylations de Thr181 et Thr205.

D'autres sites de phosphorylations sont détectés tant chez le chat que chez l'Homme ou le chien : Thréonine 231 et Sérine 422 qui sont détectés seul à seul par un anticorps unique. Nous pouvons aussi souligner que dans le cas de la Sérine 262, nous avons observé une espèce de poids moléculaire inférieur (32 kDa), qui pourrait correspondre à un isoforme tau tronqué dans le cerveau de chat et de chien qui est absente chez l'Homme.

Dans un second temps, nous constatons que certains acides aminés, phosphorylés dans les deux espèces, sont la cible d'anticorps que nous avons détaillés précédemment :

- Les sérines 199 et 202 qui sont les acides aminés reconnus par l'anticorps AT8 chez l'Homme.
- Les sérines 396 et 404 qui sont les sites reconnus par l'anticorps PHF-1 chez l'Homme.

Par ailleurs, il a été démontré que les sites reconnus par l'anticorps AT8 sont phosphorylés à un stade plus précoce de la MA que ceux reconnus par l'anticorps PHF-1 (*Maurage et al., 2003*). En définitive, AT8 est dirigé contre des acides aminés phosphorylés précocement dans les deux espèces que l'on considère, justifiant son utilisation dans notre partie expérimentale.

#### **IV. Objectifs de l'étude**

Nous concluons des précédentes recherches bibliographiques que maladie d'Alzheimer et syndrome de dysfonctionnement cognitif félin peuvent être comparés en plusieurs points : manifestations cliniques, nature et distribution des lésions, techniques de mise en évidence de ces dernières. En revanche, les signes cliniques du SDCF sont frustrés et non spécifiques, rendant le diagnostic compliqué et incertain. De plus, nous avons vu que certaines lésions caractéristiques de la maladie d'Alzheimer apparaîtraient physiologiquement chez le chat âgé. Ces deux points suggèrent l'intérêt d'étudier le chat domestique sain.

Notre étude a donc pour objectif la mise en évidence d'éventuelles modifications cérébrales survenant lors du vieillissement physiologique chez le chat, afin de qualifier ou non le vieillissement du chat domestique de modèle d'étude de la maladie d'Alzheimer. Pour ce faire, nous comparerons entre un groupe de chats jeunes et un groupe de chats âgés la morphologie et la taille de structures d'intérêt (hippocampe, les noyaux caudés, le cervelet et l'adhésion interthalamique) ainsi que les valeurs de fraction d'anisotropie. Une analyse histologique de coupes d'un encéphale issu de la population « chat âgé » viendra compléter la partie expérimentale.

# **Partie 2 : Apports expérimentaux**

## **I. Matériels et méthodes**

### **1. Animaux et protocoles**

#### **A. Sujets**

Notre étude comporte 14 chats, répartis en 2 groupes : un premier dit « chats jeunes » (3-8 ans) comportant 4 mâles et 3 femelles et un deuxième dit « chats âgés » (> 11 ans) de même composition que le premier. Les provenances des chats sont différentes entre les groupes : les chats âgés proviennent de la société Avogadro, entreprise spécialisée dans la sous-traitance d'études pour l'industrie pharmaceutique humaine et animale, et les chats jeunes sont issus du service de Parasitologie de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse. Les examens cliniques réalisés sur l'ensemble des individus avant leur intégration dans l'étude n'ont révélés aucune anomalie, sauf pour un des chats du groupe âgés qui présentait une masse abdominale.

#### **B. Protocole anesthésique pour l'acquisition d'images IRM**

L'acquisition d'images de l'encéphale par IRM est une méthode chronophage nécessitant une parfaite immobilité de chaque chat durant la procédure, justifiant l'élaboration d'un protocole anesthésique. Dans notre cas, le protocole permet une profonde sédation et est le suivant :

- Médétomidine (Domitor<sup>ND</sup>) à 40µg/kg en intraveineuse ou en intramusculaire dans le cas où la pose d'un cathéter était impossible du fait du tempérament de l'animal.

- Diazépam (Valium<sup>ND</sup>) à 0,2mg/kg en intraveineuse.

- Butorphanol (Butador<sup>ND</sup>) à 0,4mg/kg en intraveineuse.

Lorsqu'ils sont sédatisés, une couverture de survie est placée sur chaque chat, de l'ocrygel est appliqué sur leur deux yeux et leur rythme respiratoire est surveillé à distance tout au long de l'acquisition. Enfin, du fait de la longueur de cette dernière, certains individus présentaient des signes de réveil, qui ont été gérés par une deuxième administration de Médétomidine à la dose de 20µg/kg en intraveineuse.

## 2. Acquisition des séquences IRM en pondération T1, T2 et de la DTI

### A. Acquisition des images



Figure 58 : Positionnement de la tête d'un chat dans l'IRM 3T de l'UMR 1214 ToNIC



Figure 59 : Antenne de type « coude » utilisée pour l'acquisition des séquences IRM

Les chats sont placés un à un en décubitus ventral dans un appareil d'IRM 3 Tesla Philips (plateau technique IRM 3T de l'UMR 1214 ToNIC, pavillon Baudot CHU Purpan), avec la tête dans une antenne de type « coude » afin d'acquérir des images de l'encéphale. Des bouchons d'oreilles sont mis en place afin de protéger l'appareil auditif (l'acquisition étant bruyante) et une pastille de Tocophérol est scotchée dans la zone temporal droite afin de permettre une latéralisation des images acquises. Pour chaque animal sont recueillies des images en pondération T1 et en pondération T2 dans un premier temps (temps d'acquisition : 31 minutes, respectivement 14 minutes et 17 minutes), et des images en DTI dans un second temps (temps d'acquisition : 28 minutes).

Les paramètres utilisés pour la réalisation de ces séquences d'IRM sont regroupés dans le tableau suivant :

Acquisition	TR (ms)	TE (ms)	Taille matrice	FOV (mm <sup>3</sup> )
<b>T1</b>	11,37	5,32	144x144x120	90x90x74
<b>T2</b>	1000	287,82	128x128x120	80x80x74

TR : temps de répétition ; TE : temps d'écho

Séquence	TR (ms)	TR (ms)	Taille de la matrice	Direction des gradients de diffusion	b (s/mm <sup>2</sup> )
<b>ES-EPI</b>	6480	56,7	80x80	32	800

ES-EPI : Echo de spin - écho planar imaging, b : facteur de diffusion

## B. Traitement des images DTI

Le traitement des images et l'obtention de carte des valeurs de fraction d'anisotropie ont été permis par notre collaboration avec Monsieur Mohamed Bouizakarne, étudiant en Master 2 « Signal imagerie et applications audio-vidéo médicale et spatiale » à l'Université Paul Sabatier.

La première donnée à considérer dans l'obtention d'images de diffusion exploitables est le format des fichiers obtenus lors de l'acquisition. Les deux principaux sont DICOM et PAR/REC, qui ne sont pas exploitables tel quel. Les fichiers sont donc convertis en format NifTI grâce à un logiciel de conversion (dcm2nii par exemple). Ensuite, des correcteurs sont appliqués aux images afin de s'affranchir d'artefacts liés à l'IRM. Un outil permet ensuite d'extraire le cerveau de l'image afin d'enlever de l'étude les tissus ne présentant pas d'intérêt.

Le calcul du tenseur de diffusion est réalisé par l'utilisation du logiciel Camino®. Deux éléments sont à prendre en compte dans ce calcul : les directions des gradients appliqués, décrites à chaque fois grâce à 3 vecteurs, et les valeurs du facteur de gradient b correspondantes. L'obtention du tenseur de diffusion et son application aux séquences permettent l'obtention pour chaque individu de l'ensemble des valeurs de FA (en excluant l'un des chats de l'étude dont les images révélaient la présence d'une hydrocéphalie). La méthode suivie ensuite est appelée TBSS (Tract-Based Spatial Statistics) et permet de superposer des images d'anisotropie

fractionnelle issues de plusieurs individus différents (*Smith et al., 2006*). Ainsi, nous obtenons d'abord un template des valeurs d'anisotropie fractionnelle (FA) moyenne (appelé *mean\_FA\_skeleton*), (figure 59) sur lequel seront projetés les résultats.

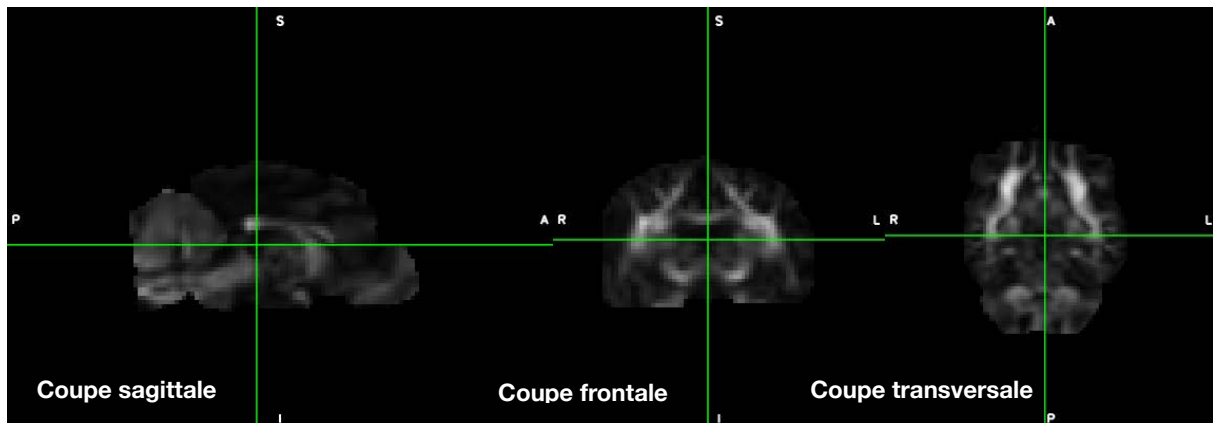


Figure 60 : Template obtenu à partir des 13 chats inclus dans l'étude

Une analyse voxel à voxel (voxelwise statistics) soustrayant les valeurs moyenne de FA du groupe « chats âgés » à celles du groupe « chats jeunes » projetée sur le template précédemment obtenu révèle les zones où une différence significative de FA est objectivable. Ainsi, les zones rouges révèlent une différence moyenne de FA entre les 2 groupes s'approchant de zéro et les zones jaunes de 0,94.

La projection des résultats sur le template, la sélection de coupes d'intérêts et l'interprétation des résultats est permise par l'utilisation du logiciel *Fsleyes®*.

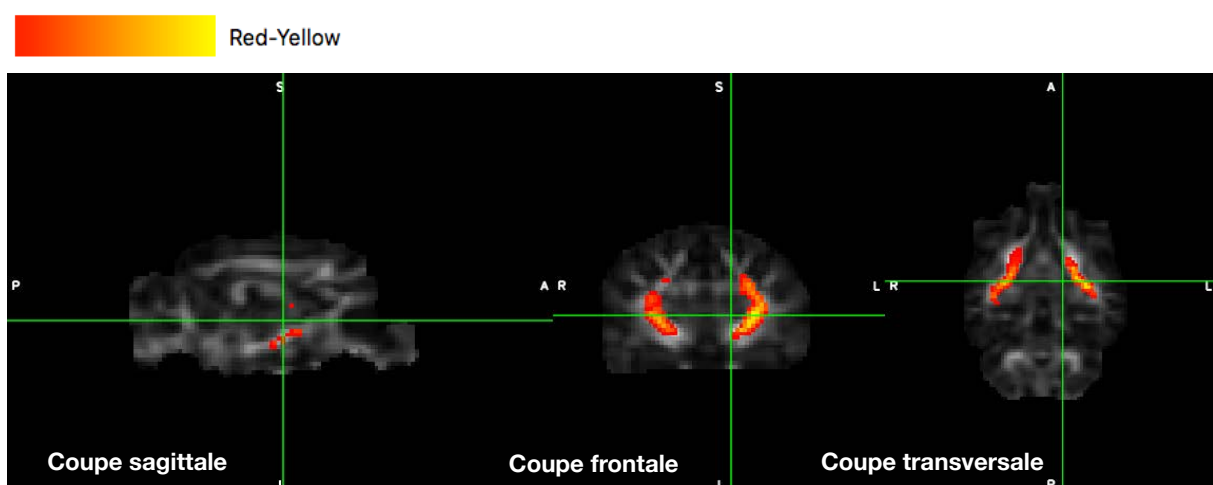


Figure 61 : Projection des différences de fractions d'anisotropie entre les deux groupes sur le template.



### **3. Analyse histologique d'un cerveau de chat âgé**

#### **A. Protocole d'euthanasie et de fixation des cerveaux**

Une fois l'ensemble des séquences recueillies, 8 chats, 7 âgés et 1 jeune, ont été euthanasiés avant leur réveil avec une injection de pentobarbital (Dolethal<sup>ND</sup>) à la dose de 180 mg/kg (soit 1ml/kg), en vue de la réalisation d'analyses histologiques de leurs encéphales. Les 6 autres chats jeunes ont été restitués à l'animalerie après le réveil. Chaque chat est placé en décubitus latéral permettant une dissection des muscles du cou afin d'extérioriser les carotides communes. Ces dernières sont ensuite cathétérisées puis reliées à une pompe de NaCl 0,9% afin de rincer les tissus de la tête et l'encéphale avec un débit de 10 mL/min pendant 10 minutes. Une fois cette étape de rinçage effectuée, la précédente pompe est connectée à un réservoir de formol 10% (même débit que précédemment) en vue d'imbiber les tissus d'un produit conservateur et affermissant, facilitant la réalisation des coupes histologiques. Suite à cela, les têtes sont séparés des corps et plongées dans du formol 10%.

Une deuxième étape de dissection permet l'extraction des encéphales de chaque individu après plusieurs semaines (100 semaines) dans le formol 10%. Pour cela, le protocole, illustré en annexe 9, est le suivant : dans un premier temps, les têtes sont rincées à l'eau pour éliminer l'excédant de formol. Puis, à l'aide d'outils chirurgicaux (scalpel, luxateur, pince), elles sont disséquées pour mettre en évidence la boîte crânienne. Cette dernière est percée délicatement à l'aide d'un découpeur-ponceur et de cette ligne de découpe créée, une extraction lente et minimaliste de chaque fragments osseux est effectuée pour atteindre l'encéphale sans le détériorer. Lorsque toute la boîte crânienne est sortie, l'encéphale est extrait et placé dans du formol 10%.

L'ensemble de cette méthode d'euthanasie et de conservation des encéphales est validée par le comité d'éthique n° APAFIS#21559-2019071917392588v3.

## B. Préparation des lames d'observations

Un seul cerveau de chat âgé a été recoupé en vue de la réalisation d'analyses histologiques et immuno-histochimiques. Pour ce faire, il a été placé dans un moule spécialement conçu pour l'étude, pour lequel il est possible d'insérer des lames de couteau dans des encoches espacées de 4 millimètres. L'encéphale est positionné dans le moule face ventrale vers le haut (Figure 61). Ces coupes d'encéphales sont ensuite placées dans des cassettes histologiques (Figure 62).

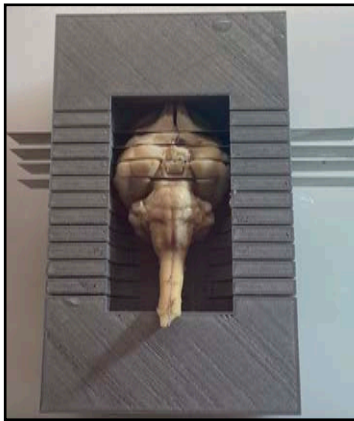


Figure 62 : Encéphale du chat placé dans le moule, coupes de 4mm d'épaisseur

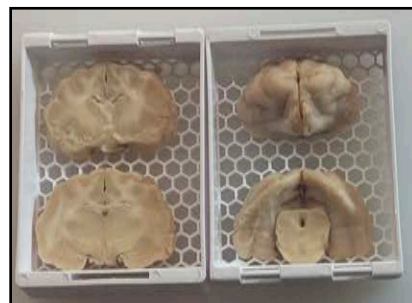


Figure 63 : Recoupes d'encéphale placées dans les cassettes histologiques

Les recoupes d'encéphale, présentes dans les cassettes histologiques, sont ensuite incluses en paraffine. Pour ce faire, les cassettes sont placées dans des bains d'alcool de degrés croissants (1 à 2h) puis dans des bains de xylène (1 à 2h) afin de déshydrater les prélèvements, avant de les mettre en contact avec la paraffine dans des bains à 60°C (5h). Le bloc de paraffine créé est coupé grâce à un microtome pour réaliser des tranches de 5 micromètres d'épaisseur qui sont disposées sur des lames histologiques. Les lames obtenues sont ensuite déparaffinées puis trempées dans des bains d'alcool benzylique de degrés différents et rincées à l'eau distillée. C'est à ce moment là qu'elles sont colorées à l'hémalum-éosine (H&E) comme indiqué par le fabricant et préparées une dernière fois (déshydratation et nettoyage) pour le montage entre lame et lamelle. La réalisation de ces lames colorées à l'H&E fut réalisée au laboratoire anatomie-pathologique de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse. Les images sont informatisées grâce à un

scanner panoramique 250 (3D Histec ®) au Service d’Histopathologie Expérimentale du CREFRE UMS 006.

## **II. Résultats**

### **1. Résultats préliminaires**

La réduction du volume cérébral, la dilatation des ventricules latéraux ainsi que l’atrophie de zone d’intérêts (hippocampe, noyaux caudés, cervelet et adhésion interthalamique) ont été étudiées à partir de 12 des 14 chats inclus dans l’étude, 6 jeunes et 6 âgés. Les mesures et le détourage ont été réalisés grâce à un logiciel ITK-SNAP à partir des séquences IRM en T2 pour les hippocampes, noyaux caudés, cervelets et adhésions interthalamiques et à partir des séquences IRM en T1 pour les ventricules latéraux. Les limites des différentes structures ont été définies à partir d’un atlas d’images IRM.

Ainsi, pour les deux groupes « chats jeunes » et « chats âgés », a été obtenu une moyenne de volume ou de surface de chaque structures citées précédemment. Dans le but de s’affranchir de variations individuelles, les volumes/surfaces ont été pondérés par le volume cérébral du chat correspondant. Ces moyennes ont ensuite été comparées à l’aide de tests statistiques. Dans le cas où les variances des deux groupes sont homogènes (données investigées par un test de Fisher), un test de Student permet de rejeter ou non l’hypothèse selon laquelle les moyennes des deux groupes sont égales avec un risque  $\alpha$  à 5%. Dans le cas contraire, un test d’Aspin-Welch permet cette comparaison.

Cette analyse a permis d’objectiver une absence de différences volumétriques des hippocampes, des noyaux caudés et des cervelets entre les deux groupes. En revanche, en excluant l’un des chats du deuxième groupe qui présentait une hydrocéphalie majeure, une dilatation ventriculaire chez les chats âgés a été mise en évidence, dilatation comprise entre 25,3% et 293% avec un intervalle de confiance à 95%. De plus, les sujets âgés présentent une adhésion interthalamique significativement réduite, réduction que l’on estime entre 7,8% et 38,1% avec un niveau de confiance à 95%.

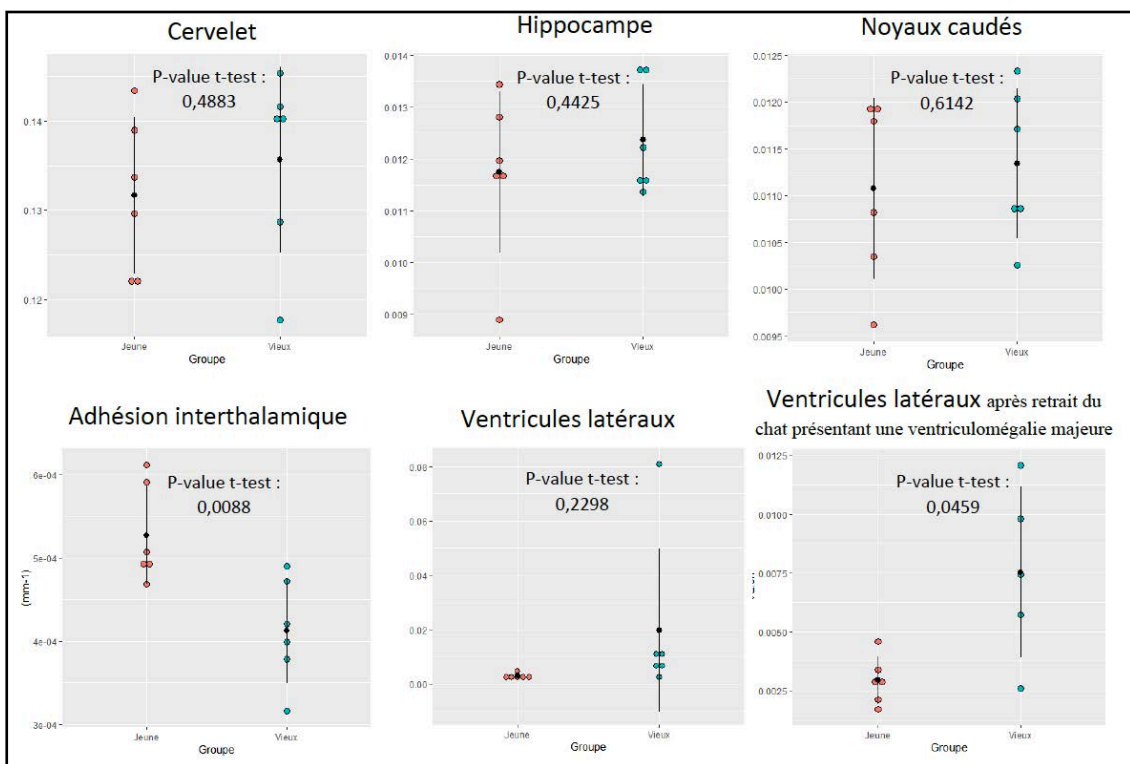


Figure 64 : Volume(ou surface) des différentes structures pondéré par le volume de l'encéphale pour les chats **jeunes** et **âgés**, chaque point représente un individu, la moyenne et l'erreur standard apparaissent en noir pour les deux groupes. (Boudou, 2020)

## 2. Comparaison voxel à voxel de la *Fractional Anisotropy* (FA) : Analyse des séquences obtenues en imagerie de diffusion

### A. Légendes et identification des structures

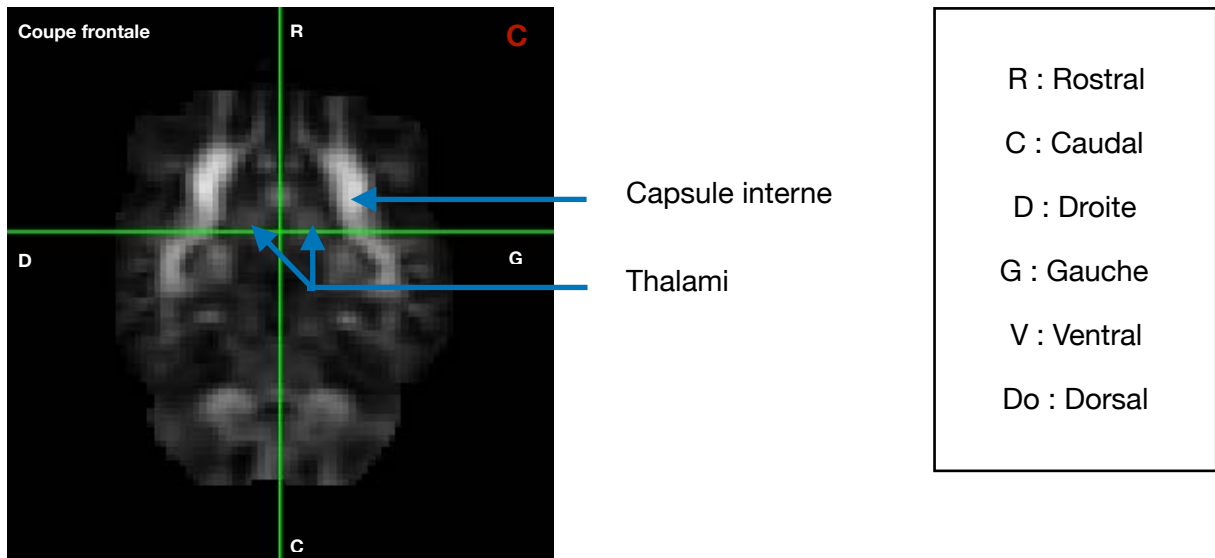
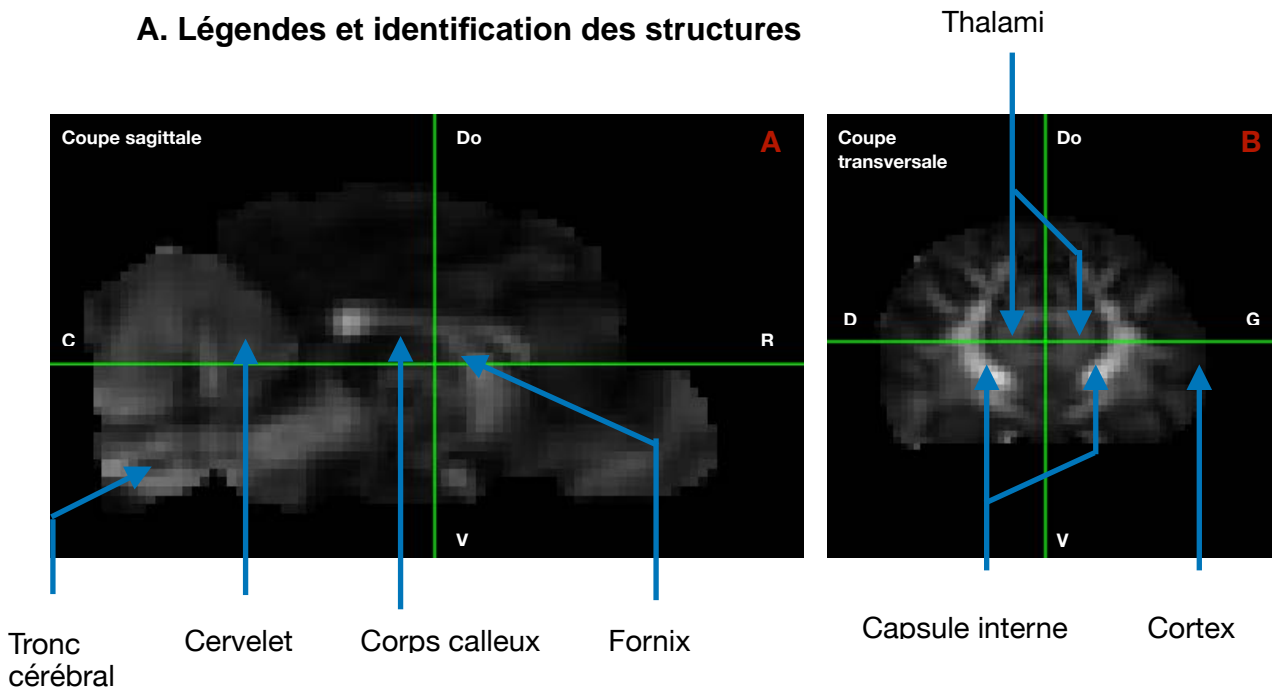


Figure 65 : Template à partir d'encéphales de Chats, IRM de diffusion : cartes des valeurs de fraction d'anisotropie moyenne sur des coupes sagittale/frontale et transversale passant par les thalami

Sur les cartes de valeurs de fraction d'anisotropie, la substance blanche apparaît plus claire que la substance grise car les valeurs de fraction d'anisotropie y sont plus élevées. En effet, la substance blanche étant composée d'axones myélinisés, le mouvement des molécules d'eau est favorisé dans le sens de ces derniers et restreint perpendiculairement, induisant une fraction d'anisotropie tendant vers 1. À l'inverse, le mouvement des molécules d'eau dans la substance grise n'est restreint dans aucune direction impliquant une FA proche de 0. Le logiciel Fsleyes rend possible une sélection des plans de coupes, permettant d'identifier certaines structures malgré le manque de netteté des images. Nous pouvons en effet distinguer les trois parties principales de l'encéphale (télencéphale, cervelet, tronc cérébral) sur la Figure 65,A. La capsule interne ainsi que les thalami sont repérables sur les coupes frontales et transversales (Figure 65,B,C). Le corps calleux et le fornix sont visibles en coupe sagittale (Figure 65,A).

## **B. Projection et interprétation des différences d'anisotropie fractionnelle sur le template**

La précédente figure (65,A,B,C) correspond à ce qui est nommé « mean FA skeleton » dans la méthode TBSS (Tract-based Spatial Statistics) expliquée dans la partie Matériel et Méthode. Ce squelette, ou « template », représente la moyenne des valeurs d'anisotropie fractionnelle du centre des faisceaux de substance blanche commun à tous les sujets d'étude. Ensuite, une carte des valeurs de fraction d'anisotropie moyenne est obtenue pour chaque groupe. Une comparaison voxel à voxel des moyennes de FA est réalisée et projetée sur le template, de telle manière que les voxels présentant une différence significative de FA apparaissent en coloration rouge/orange/jaune (rouge correspondant à une différence tendant vers 0 et jaune tendant vers 0,94).

Les différences de FA apparaissent de manière bilatérale et symétrique dans le thalamus et la capsule interne (Figure 66,A,B).

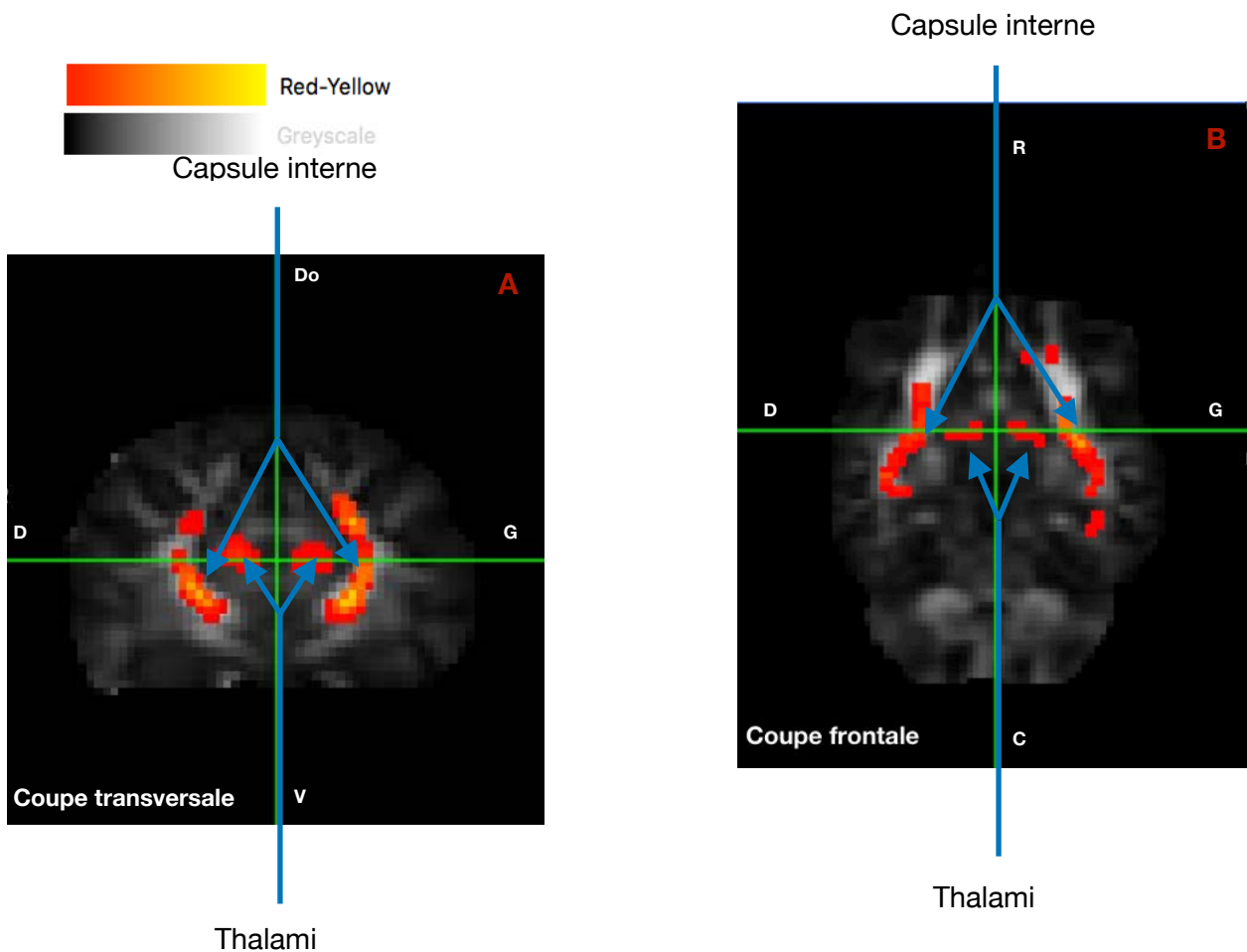


Figure 66 : Projection voxel à voxel des cartes d'anisotropie fractionnelle sur le template

### a. Thalamus

Le vieillissement physiologique induit chez le chat une diminution de la fraction d'anisotropie, et donc une altération des réseaux de fibres de substance blanche au niveau du thalamus.

Le thalamus est une structure symétrique appartenant au diencephale et est l'un des 5 noyaux gris de la base. Il est composé majoritairement de substance grise et la substance blanche est représentée par les lames médullaires latérales et médiales. Le thalamus est relié à l'ensemble du cortex par cinq faisceaux de substance blanche ou radiations thalamique : thalamo-frontal (antérieur), thalamo-fronto-pariétal (supérieur), thalamo-pariétal (postéro-supérieur), thalamo-occipital (postérieur) et thalamo-temporal (postéro-inférieur). Le thalamus joue un rôle dans la motricité, l'état d'éveil, l'attention et la mémoire.

Une diminution d'anisotropie fractionnelle peut avoir deux origines : une démyélinisation des axones ou une altération de l'environnement des axones modifiant localement la géométrie et l'organisation des fibres. La bibliographie indique que le vieillissement physiologique de la substance blanche chez l'Homme se caractérise principalement par le phénomène de démyélinisation, impliquant une diminution progressive du volume de cette dernière. L'âge retenu à partir duquel ce volume diminue est 50 ans. De la même manière, les valeurs de FA diminuent physiologiquement à partir de 30 ans, diminution s'accroissant de manière significative à partir de 65 ans. Nos résultats se rapprochent donc plus d'une démyélinisation que d'un réarrangement local des fibres. La substance grise est également concernée par cette perte de volume, bien que cette dernière soit davantage la conséquence d'un rétrécissement neuronal et d'une diminution du nombre de synapses (*Toeper et al., 2017*), ce qui n'a en théorie pas pour conséquence une diminution de FA.

Parallèlement à cela, une étude chinoise menée en 2015 s'intéresse à la manière dont est affectée la connectivité du thalamus lors de l'apparition de la maladie d'Alzheimer. Après réalisation d'IRM de diffusion et calcul de la fraction d'anisotropie, leurs résultats suggèrent une diminution des valeurs de FA des radiations thalamiques antérieure et postérieure (*Zhu et al., 2015*). Ainsi dans notre cas, du fait de l'impossibilité de distinction claire du noyau et de ses radiations, peut-être pouvons-nous associer la diminution de FA observée à une diminution d'intégrité des réseaux de substance blanche ? Ce qui suggérerait un premier point commun entre vieillissement physiologique du chat et physio-pathologie de la maladie d'Alzheimer.

### **b. Capsule interne**

La figure 66 (A,B) révèle les anomalies de fraction d'anisotropie associées à la capsule interne. De la même manière que pour les thalami, cette dernière apparaît en rouge, voire jaune dans le centre de la zone considérée (jaune indiquant une différence plus importante que rouge). Ainsi, le résultat de la soustraction précédemment explicitée est positif. La FA des chats âgés est donc inférieure à celle des chats jeunes. Ce résultat n'est pas inattendu puisque la capsule interne n'est autre qu'un important réseau de fibres de substance blanche. Comme expliqué



précédemment, une démyélinisation des fibres dans cette zone liée à un vieillissement physiologique est donc tout à fait envisageable.

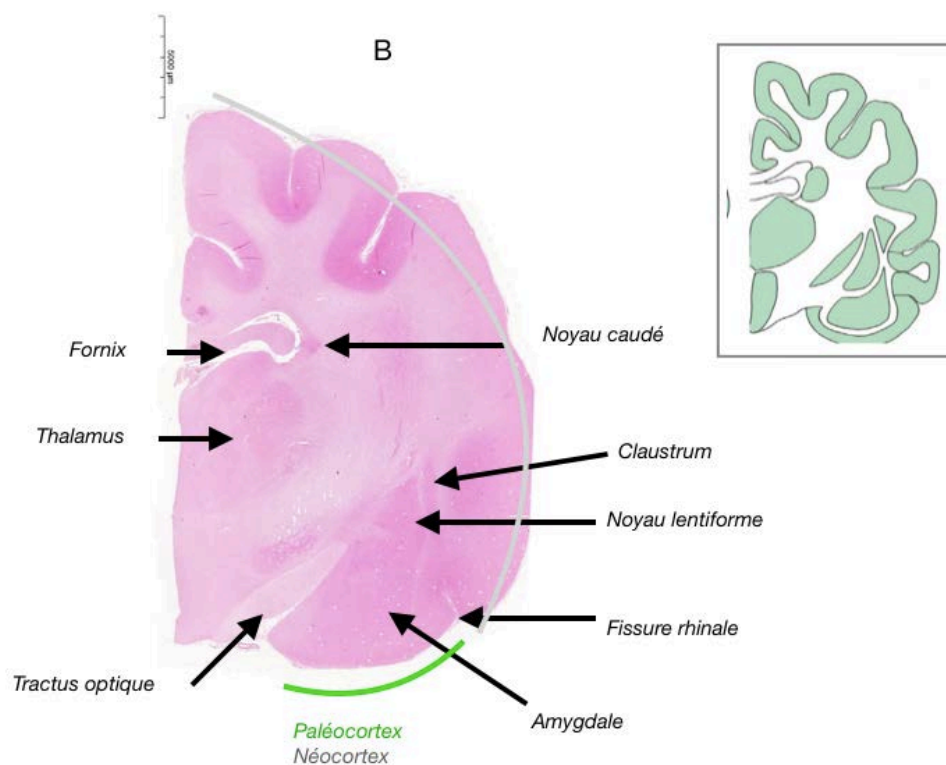
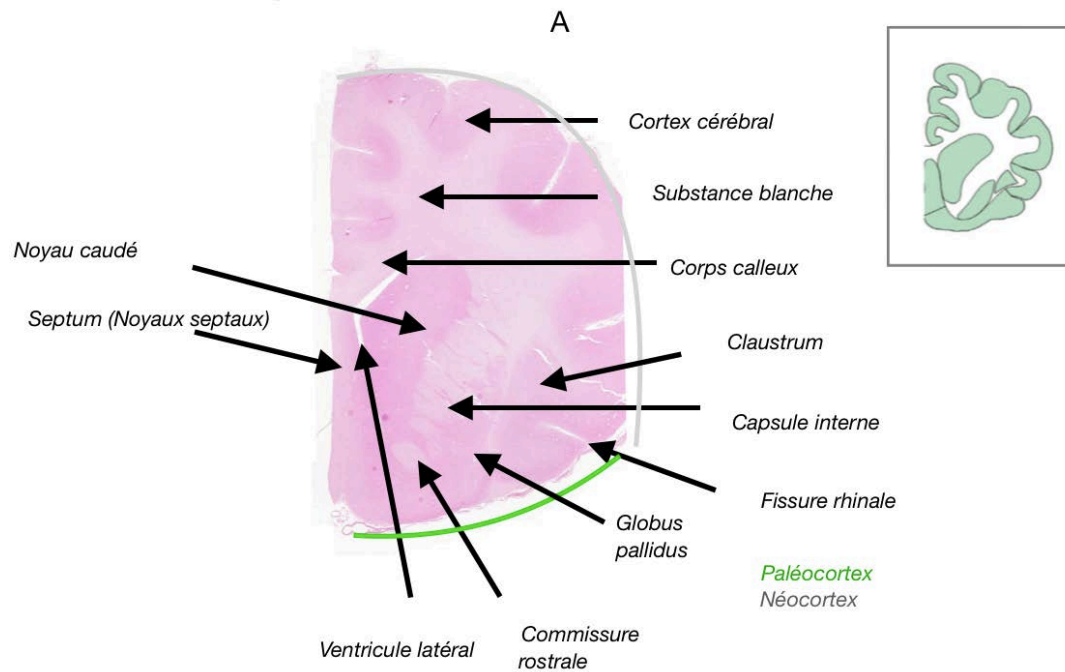
La capsule interne est une épaisse lame de substance blanche séparant le thalamus et le noyau caudé du noyau lenticulaire. Elle est composée d'axones myélinisés tant ascendants que descendants et est impliquée notamment dans les voies de la motricité (Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine). Elle comporte 5 parties dont 2 retenant notre intérêt : le bras antérieur et le genou, contenant respectivement les pédoncules thalamiques antérieur et supérieur.

Une approche probabiliste permet, à partir d'images d'anisotropie fractionnelle, de modéliser le réseau de fibres de substances blanche entre chacune des 111 régions corticales et sub-corticales (appelées noeud) définies par le *Harvard-Oxford probabilistic brain atlas*. Il est ensuite possible de comparer ce réseau entre plusieurs individus en phase pré-clinique en utilisant des critères tels que : la longueur moyenne du trajet le plus court entre deux noeuds, le coefficient de clusterisation (quantifie la propension de la SB à former des groupes de noeuds interconnectés) ... Une augmentation du trajet moyen le plus court entre deux noeuds est rapportée en phase pré-clinique de la MA, soulignant à ce stade une déficience des réseaux de substance blanche. Par contre, dans cette même phase pré-clinique, aucune anomalie des marqueurs de l'intégrité habituellement utilisés (anisotropie fractionnelle, diffusivité moyenne) n'est notée (*Fisher et al., 2015*).

La bibliographie souligne par contre chez les patients atteints de la MA une augmentation de diffusivité moyenne dans la plupart des réseaux de substance blanche et une diminution marquée de l'anisotropie fractionnelle au niveau du fornix et du tractus hippocampique (*Agosta et al., 2011*). Une diminution de FA lors du vieillissement chez le chat n'est pas documentée. En revanche, les investigations menées chez l'homme âgé en bonne santé révèlent qu'une baisse des valeurs de FA, conséquence d'un processus de démyélinisation, est objectivable sur tous les faisceaux principaux de SB, parmi lesquels sont cités les bras antérieur et postérieur de la capsule interne (*Gong et al., 2014*).

En conséquences, les anomalies observées au niveau de la capsule interne chez le chat âgé se rapprocheraient d'un vieillissement humain physiologique non comparable aux anomalies observées chez les patients atteints de la MA.

### 3. Coupes colorées à l'hémalun-éosine



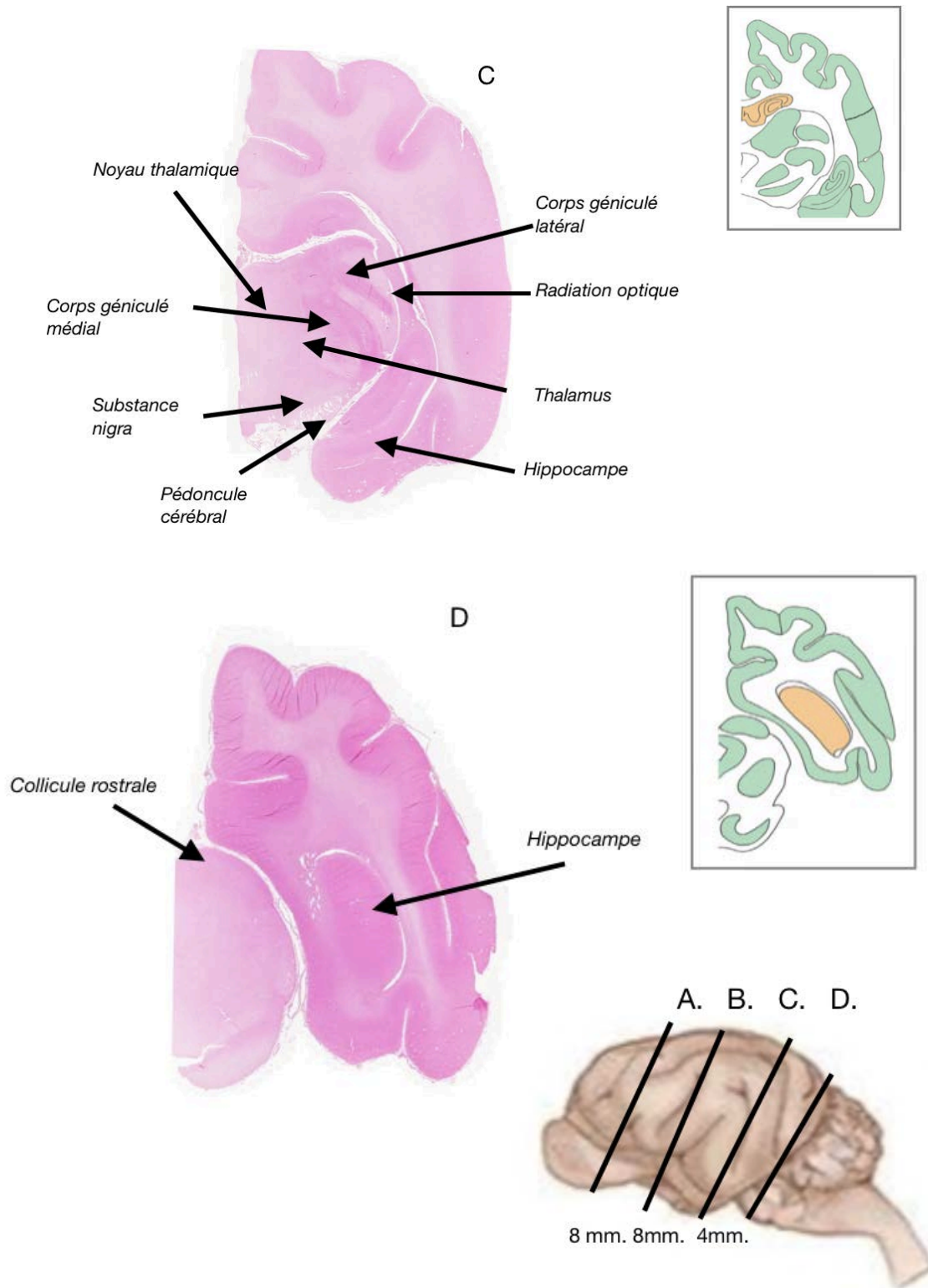
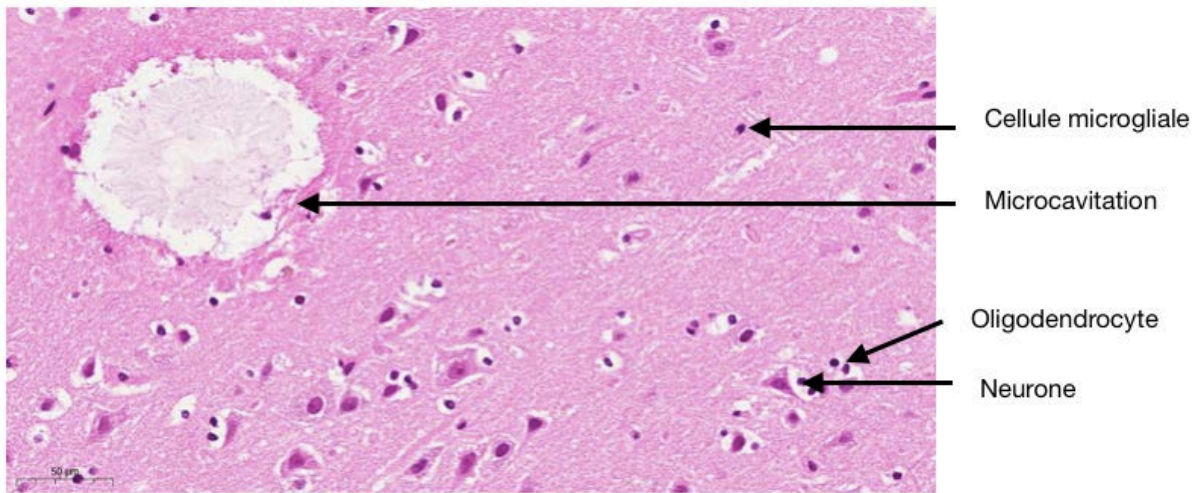
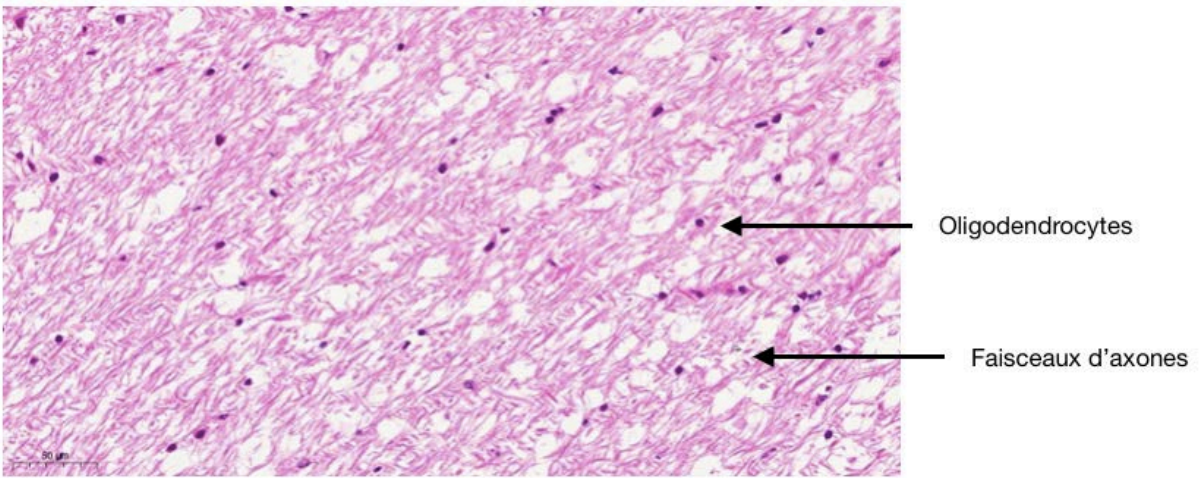


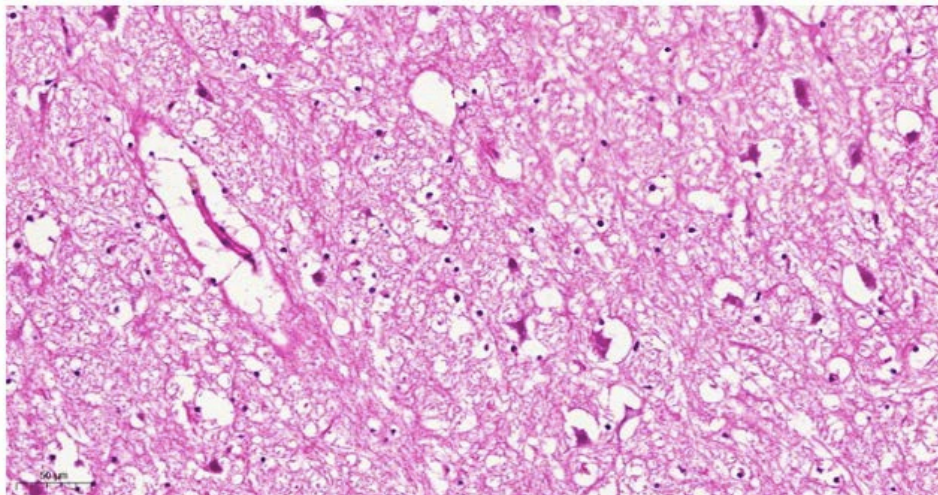
Figure 67 : Coupes transversales du cerveau du chat âgé, hémisphère cérébral droit : au niveau du septum (A), de la commissure rostrale (B), du corps géniculé (C), du lobe frontal (D) et du mésencéphale (E). Chaque coupe est comparée avec la coupe correspondante de l'article de L. Poncelet (2019) (encadré avec coupes vertes)



Substance grise, HE



Capsule interne, HE



Thalamus, HE

Figure 68 : Tissus histologiques de la substance grise, capsule interne et thalamus (coloration HE), x65

Grâce à la coloration hémalun-éosine (HE), nous avons pu observer les zones d'intérêts spécifiquement mises en évidence par la technique d'IRM et de calculs de FA précédemment décrite. Elles sont présentées dans la figure 67 ci-dessus. Comme la bibliographie nous l'indique, cette coloration n'a pas mis en évidence des lésions spécifiquement liés au SDCF. Par contre, les différentes coupes obtenues sont semblables à ce que nous pouvons trouver dans la bibliographie puisque nous avons bien les 4 coupes d'intérêts mis en évidence par L. Poncelet en 2019. Egalement, au plus fort grossissement présenté dans la figure 68, nous avons pu observer des vacuoles artéfactuelles probablement liées à la procédure de perfusion de formol. La substance grise, la capsule interne et le thalamus, zone d'intérêts majeures, sont présentées.

Nous le constatons, la coloration à l'hémalun-éosine possède des limites telles que la difficulté d'identification de structures spécifiques aux neurones (dendrites et axones) et de différenciation des cellules gliales. Notre étude visant à montrer des différences morphologiques au niveau cellulaire, l'immunohistochimie reste la technique de référence pour mettre en évidence les dépôts recherchés .

### **III. Discussion et limites**

#### **1. Limite de l'utilisation de valeurs l'anisotropie fractionnelle**

Notre objectif lors de l'exploitation des images IRM était, par l'interprétation des valeurs d'anisotropie fractionnelle, de montrer la présence ou non d'une similitude entre le vieillissement physiologique chez le chat et le processus physiopathologique associé à la maladie d'Alzheimer. Nos résultats suggèrent une diminution des valeurs de FA dans des zones d'intérêt chez le chat âgés. Une limite de ce résultat est le phénomène de croisement de fibres. En effet, l'étude de la fraction d'anisotropie repose sur le postulat que chaque voxel ne contient qu'une seule fibre de substance blanche. Or il apparaît qu'au moins un tiers des voxels de substance blanche comportent des fibres orientées différemment (*Decoteaux et al., 2009 ; Behrens et al., 2007*). Ainsi, pour un voxel donné, si un groupe de fibres a une direction dominante  $x$ , et que dans ce même voxel un second groupe est orienté dans une direction  $-x$ , la FA résultante pour le voxel apparaît nulle, et l'information obtenue sur la direction et l'intégrité des fibres n'est pas exploitable. Afin de

s'affranchir de cette faiblesse de l'IRM de diffusion, des méthodes dites à haute fréquence angulaire ont été développées (appelées aussi méthodes HARDI : *High Angular Resolution Diffusion Imaging*). Ces méthodes reposent sur une acquisition dans beaucoup plus de directions que lors de la méthode classique et sur l'utilisation de fonction de distribution des orientations (ODF). L'ODF détermine la probabilité de diffusion, permettant ainsi de prévoir le trajet de chaque fibres (Figure 64).

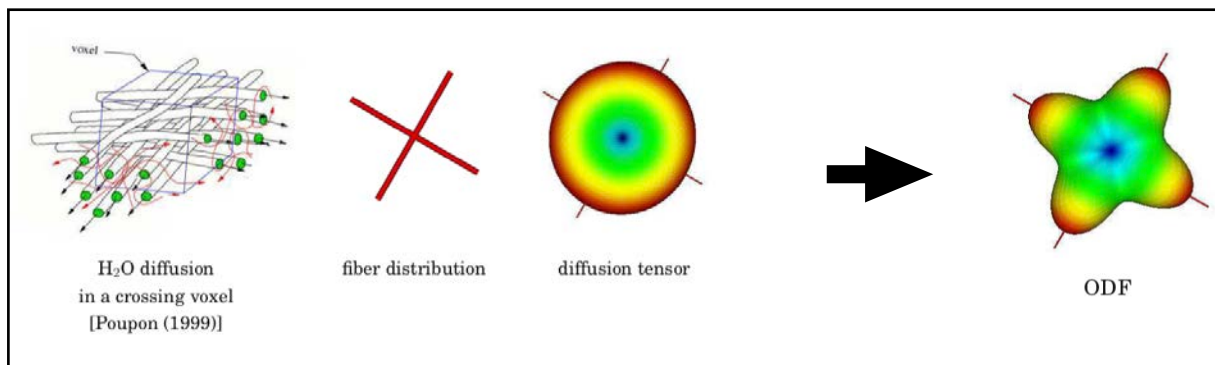


Figure 69 : Intérêt de l'utilisation de méthodes à haute fréquence angulaire  
(Decoteaux et al., 2010)

Le diagnostic, ainsi que les études translationnelles sur la maladie d'Alzheimer reposent majoritairement sur des techniques d'imagerie. Ces dernières années de nombreuses investigations ont été menées afin de mettre en évidence des bio-marqueurs de la maladie. Le liquide cérébro-spinal a d'abord été considéré. Il apparait que des taux élevés de protéine A $\beta$ 42/tau/tau hyperphosphorylée dans le LCS sont des outils diagnostics d'un patients symptomatique de la maladie d'Alzheimer avec une sensibilité et une spécificité au delà de 80%. Parallèlement à cela et étant donné l'invasivité du prélèvement de LCS, des bio-marqueurs sanguins sont recherchés.

## 2. Limites statistiques

Nous savons que l'étude d'un seul cerveau de chat âgé ne peut être généralisée du fait de l'impossibilité de réalisation de tests statistiques. Cependant, ce dernier peut être confronté aux autres analyses immunohistochimiques d'encéphale décrites dans la bibliographie. Les cerveaux restant non encore

exploités peuvent être le point de départ d'une nouvelle étude ayant les mêmes objectifs que la nôtre.

## V. Perspectives

Il serait intéressant dans un premier temps de réaliser une analyse immunohistochimique AT8 et A $\beta$ 42 pour l'ensemble des coupes d'encéphales de la population de chats âgés. Un deuxième temps consisterait en la comparaison de ces dernières avec un témoin positif, et donc avec des lames issues d'un animal diagnostiqué atteint du SDCF. Le protocole d'immunomarquage est actuellement en cours d'élaboration.

Le mécanisme cellulaire à l'origine des tauopathies est encore mal connu. En revanche, il est possible de mettre en évidence d'une part l'apparition spontanée d'agrégats de protéines tau chez le chat âgé et d'autre part la présence de la forme active d'une enzyme, la GSK-3 (glycogène synthase kinase-3), dans les zones où une accumulation a été révélée (*Poncelet et al., 2019*). Ce constat émet l'hypothèse de l'implication de l'enzyme GSK-3 dans l'hyperphosphorylation de la protéine tau observée chez le chat âgé. Cette dernière est en outre au cœur des hypothèses visant à expliquer l'origine des tauopathies humaines (*Llorens-Maritin et al., 2014 ; Leroy et al., 2007*), soulignant l'intérêt de mener d'autres travaux avec comme modèle l'espèce féline.

Notre attention s'est portée sur la maladie d'Alzheimer, mais il apparaît que la tauopathie est également un processus physiopathologique commun à d'autres maladies neuro-dégénératives. En effet, la paralysie supranucléaire progressive (PSP), la dégénérescence corticobasale ou encore la maladie de Pick se caractérisent aussi par une pathologie tau sans accumulation  $\beta$ -amyloïde. En conséquence, si nous avons démontré que le chat était un modèle d'étude satisfaisant de la MA chez l'Homme, il semble possible de mener des travaux similaires considérant d'autres affections humaines.

Enfin, les études en cours visant à trouver un traitement sont réalisées sur des animaux de laboratoire dont la majorité sont des souris transgéniques. Le concept de médecine translationnelle repose sur la proximité entre la population cible et les

modèles considérés. Dans notre cas, le chat domestique partage le rythme de vie de l'homme et est déjà considéré comme un indicateur d'exposition à des toxiques. Face aux similitudes entre vieillissement cérébral félin et maladie d'Alzheimer, ne pouvons-nous pas envisager de tester de nouveaux traitements sur des chats vieillissants dans notre pratique clinique courante ? Nous pouvons citer par exemple le CBD (Cannabidiol), un cannabinoïde contenu dans le cannabis ayant des propriétés thérapeutiques (*Zadick-Weiss et al., 2020*). Promouvoir les essais sur des animaux domestiques aurait un double objectif : permettre une meilleure prise en charge de ces derniers lorsque aucun traitement connu n'est possible et limiter l'utilisation d'animaux de laboratoire. Ces deux derniers points s'inscrivent dans une dynamique d'augmentation du bien-être animal, problématique centrale dans la recherche et le développement de nouveaux traitements.



---

## Conclusion générale : le chat est-il est bon modèle d'étude ?

Les chats, en partageant le même environnement de vie que leur maître, présentent de nombreux avantages pour l'étude translationnelle des maladies neuro-dégénératives chez l'Homme. Avec une espérance de vie plus longue permise par les progrès de la médecine vétérinaire, l'étude des maladies gériatriques du chat devient le reflet de celle de l'Homme. L'imagerie a permis la mise en évidence de zones d'intérêts étant affectées par le vieillissement, tant chez l'homme que chez le chat. En outre, les analyses immunohistochimiques présentées dans la bibliographie suggèrent que les mécanismes pathologiques à l'origine de troubles cognitifs semblent comparables. Certes des divergences existent mais nous pouvons nous attendre à ce que l'étude du cerveau des chats âgés facilite l'établissement de nouveaux modèles et donc représente un espoir tant dans la compréhension de la maladie d'Alzheimer que dans la recherche de traitements efficaces.



AGREMENT SCIENTIFIQUE

En vue de l'obtention du permis d'imprimer de la thèse de doctorat vétérinaire

Je soussigné, Giovanni MOGICATO, Enseignant-chercheur, de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse, directeur de thèse, certifie avoir examiné la thèse commune de ESCUDIER-DONNADIEU Marie et LIMOZIN Adrien intitulée « Le chat âgé comme modèle translationnel de maladies neurodégénératives chez l'Homme, approches histologique et par IRM » et que cette dernière peut être imprimée en vue de sa soutenance.


Fait à Toulouse, le 11/05/2021  
Enseignant-chercheur de l'Ecole Nationale  
Vétérinaire de Toulouse  
Professeur Giovanni MOGICATO



Vu :  
Le Directeur de l'Ecole Nationale  
Vétérinaire de Toulouse  
M. Pierre SANS



Vu : 11/05/2021  
La Présidente du jury  
Professeure Isabelle BERRY



Faculté de Médecine Rangueil  
Bâtiment Médecine  
Avenue Jean Rieucau  
31059 Toulouse Cedex 9

Vu et autorisation de l'impression :  
Le Président de l'Université Paul  
Sabatier  
Monsieur Jean-Marc BROTO  
Par délégation, le Doyen de la faculté de  
Médecine de Toulouse-Rangueil  
Monsieur Elie SERRANO



Mme ESCUDIER-DONNADIEU Marie et M. LIMOZIN Adrien  
Ont été admis sur concours en : 2016  
Ont obtenu leur diplôme d'études fondamentales vétérinaires le : 06/07/2020  
Ont validé leur année d'approfondissement le : 06/05/2021  
N'ont plus aucun stage, ni enseignement optionnel à valider



---

## Bibliographie

Adams, B., Chan, A., Callahan, H., Milgram, N. W. (2000). The canine as a model of human cognitive aging: recent developments. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 24, 675–692.

Agosta, F., Pievani, M., Sala, S., Geroldi, C., Galluzzi, S., Frisoni, G. B., & Filippi, M. (2011). White matter damage in Alzheimer disease and its relationship to gray matter atrophy. *Radiology*, 258(3), 853–863. <https://doi.org/10.1148/radiol.10101284>

Ahmed, R. R., Holler, C. J., Webb, R. L., Li, F., Beckett, T. L., & Murphy, M. P. (2010). BACE1 and BACE2 enzymatic activities in Alzheimer's disease. *Journal of Neurochemistry*, 112(4). <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2009.06528.x>.

Alonso, A. D. C., Zaidi, T., Grundke-Iqbal, I., Iqbal, K., Anandatheerthavarada, H. K., Biswas, G., Robin, M. A., Avadhani, N. G., Özsoy, Ş. Y., Haziroğlu, R., Selkoe, Gupta, S., Banerjee, P., Laferla, D. J., & Tang et al., 2005. (2001). Age-related changes in cat brains as demonstrated by histological and immuno-histochemical techniques. *Journal of Cell Biology*, 161(12), 741–766. <https://doi.org/10.1126/science.1201678>. AMP-Activated.

Alzheimer's association. (2021). Autres changements dans le cerveau.

Araujo, Joseph A., Borghys, Herman, Brooks, Melissa, Broeck, Bianca Van et Dhuyvetter, D. (2015). Young to middle-aged dogs with high basal A $\beta$ 42 CSF level demonstrate learning impairment compared to dogs with low basal CSF A $\beta$ 42. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association.*, 11(7), 848. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2015.08.007>.

Araujo, Joseph A., Higgins, Guy, Rivera, Christina de et Milgram, N. (2011). Evaluation of translational Alzheimer's disease biomarkers in the aged dog: The effects of age and bace inhibition on CSF amyloid. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association.*, 7(4), S120. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.05.310>.

Archer, Hilary A., Edison, Paul, Brooks, David J., Barnes, Jo, Frost, Chris, Yeatman, Tom, Fox, Nick C. et Rossor, M. N. (2006). Amyloid load and cerebral atrophy in Alzheimer's disease: An 11C- PIB positron emission tomography study. *Annals of Neurology*, 60(1), 145–147. <https://doi.org/10.1002/ana.20889>.

Arends, C.Duyckaerts, J.M.Rozemuller, P.Eikelenboom, J.-Jh. (2000). Microglia, amyloid and dementia in Alzheimer disease: A correlative study. *Neurobiology of Aging*, 21(1), 39–47. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0197-4580\(00\)00094-4](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0197-4580(00)00094-4).

Arnold, S. E., Hyman, B. T., Flory, J., Damasio, A. R., & Van Hoesen, G. W. (1991). The topographical and neuroanatomical distribution of neurofibrillary tangles and neuritic plaques in the cerebral cortex of patients with alzheimer's disease. *Cerebral Cortex*, 1(1), 103–116. <https://doi.org/10.1093/cercor/1.1.103>.

Azkona, G., Garcia-Belenguer, S., Chacen, G., Rosado, B., Lein, M. et Palacio, J. (2009). Prevalence and risk factors of behavioural changes associated with age-related cognitive impairment in geriatric dogs. *Journal of Small Animal Practice*, 50(2), 87–91. <https://doi.org/10.1111/j.1748-5827.2008.00718.x>.

Baranello, Robert J., Bharani, Krishna L., Padmaraju, Vasudevaraju, Chopra, Nipun, Lahiri, Debomoy K., Greig, Nigel H., Pappolla, Miguel A. et Sambamurti, K. (2015). Amyloid-beta protein clearance and degradation (ABCD) pathways and their role in Alzheimer's disease. *Current Alzheimer Research*, 12(1), 32–46.

Barelli, H., Lebeau, A., Vizzavona, J., Delaere, P., Chevallier, N., Drouot, C., Marambaud, P., Ancolio, K., Buxbaum, J. D., Khorkova, O., Heroux, J., Sahasrabudhe, S., Martinez, J., Warter, J. M., Mohr, M., & Checler, F. (1997). Characterization of new polyclonal antibodies specific for 40 and 42 amino acid-long amyloid  $\beta$  peptides: Their use to examine the cell biology of presenilins and the immunohistochemistry of sporadic Alzheimer's disease and cerebral amyloid angiopathy case. *Molecular Medicine*, 3(10), 695–707. <https://doi.org/10.1007/bf03401708>.

Bear, M.F., Connors, B.W., N. (2016). M.A.P.T. et adaptation française. In *Neurosciences (4e édition) : A la découverte du cerveau*.

Beaver. (2003). *Feline Behavior. A Guide for Veterinarians*, second edi.

Behrens, H. Johansen-Berg, S. Jbabdi, M. F. S. Rushworth, and M. W. Woolrich, "Probabilistic diffusion tractography with multiple fibre orientations. What can we gain?," *NeuroImage*, vol. 34, no. 1, pp. 144–155, 2007.

Belleville S, Rouleau N, Van Der Linden M, C. F. (2003). Effect of manipulation and irrelevant noise on working memory capacity of patients with Alzheimer's dementia. *Neuropsychology*, 17, 69–81. <https://doi.org/10.1037/0894-4105.17.1.69>.

Biagiono, Milton C et Galvin, J. E. (2011). Using biomarkers to improve detection of Alzheimer's disease. *Neurodegenerative Disease Management.*, 1(2), 127)139. <https://doi.org/10.2217/nmt.11.11>.

Boudou R., (2020). *Projet d'étude des conséquences physiologiques et pathologiques du vieillissement sur le cerveau des carnivores domestiques*. Thèse d'exercice, médecine vétérinaire, Ecole Nationale Veterinaire de Toulouse - ENVT, 57p.

Braak, H., Braak, E., Grundke-Iqbal, I., & Iqbal, K. (1986). Occurrence of neuropil threads in the senile human brain and in Alzheimer's disease: A third location of paired helical filaments outside of neurofibrillary tangles and neuritic plaques. *Neuroscience Letters*, 65(3), 351–355. [https://doi.org/10.1016/0304-3940\(86\)90288-0](https://doi.org/10.1016/0304-3940(86)90288-0).

Braak, H., Braak, E., Strothjohann, M., Goethe, J. W., & Kai, T. S. (1994). NEUROSCIENCE [ EITERS Abnormally phosphorylated tau protein related to the formation of and goat. *Neuroscience Letters*, 171, 8–11.

Bramblett, G. T., Goedert, M., Jakes, R., Merrick, S. E., Trojanowski, J. Q., & Lee, V. M. Y. (1993). Abnormal tau phosphorylation at Ser396 in alzheimer's disease recapitulates development and contributes to reduced microtubule binding. *Neuron*, 10(6), 1089–1099. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0896-6273\(93\)90057-X](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0896-6273(93)90057-X).

Brellou G., Papaioannou N., Lekkas S., V. I. (2004). Immunohistochemical investigation of amyloid  $\beta$  protein (A $\beta$ ) in the brain of aged cats. *Proceedings of the 22nd ESVP Meeting*, 15–18, 57. <https://doi.org/10.14670/HH-20.725>.

Brookmeyer, R., Gray, S., & Kawas, C. (1997). Projections of Alzheimer's Disease in the United States and the Public Health Impact of Delaying Disease Onset. *Papier Und Druck*, 110(4), 18–19.

Buerger, Zinkowski, Teipel, & Tapiola. (2002). Differential Diagnosis of Alzheimer Disease With Cerebrospinal Fluid Levels of Tau Protein Phosphorylated at Threonine 231. *Jama Neurology*. <https://doi.org/10.1001/archneur.59.8.1267>.

Callahan LM, Vaules WA, C. P. (1999). Quantitative decrease in synaptophysin message expression and increase in cathepsin D message expression in Alzheimer disease neurons containing neurofibrillary tangles. *J Neuropathol Exp Neurol.*, 58(275–87). <https://doi.org/10.1097/00005072-199903000-00007>.

Chambers, J. K., Tokuda, T., Uchida, K., Ishii, R., Tatebe, H., Takahashi, E., Tomiyama, T., Une, Y., & Nakayama, H. (2015). The domestic cat as a natural animal model of Alzheimer's disease. *Acta Neuropathologica Communications*, 3, 78. <https://doi.org/10.1186/s40478-015-0258-3>.

Chambers, J. K., Uchida, K., Harada, T., Tsuboi, M., Sato, M., Kubo, M., Kawaguchi, H., Miyoshi, N., Tsujimoto, H., & Nakayama, H. (2012). Neurofibrillary Tangles and the Deposition of a Beta Amyloid Peptide with a Novel N-Terminal Epitope in the Brains of Wild Tsushima Leopard Cats. *PLoS ONE*, 7(10), 2–11. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0046452>.

Chevallier, J. (2012). *Traitement des troubles cognitifs du chat âgé. L'essentiel*.

Cobb JL, Wolf PA, Au R, White R, D. R. (1995). The effect of education on the incidence of dementia and Alzheimer's disease in the Framingham Study. *Neurology*, 45, 1707–1712.

Collège de la Haute Autorité de Santé. (2011). Maladie d'Alzheimer et maladies apparentées : diagnostic et prise en charge. [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-12/recommandation\\_maladie\\_d\\_alzheimer\\_et\\_maladies\\_apparentees\\_diagnostic\\_et\\_prise\\_en\\_charge.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-12/recommandation_maladie_d_alzheimer_et_maladies_apparentees_diagnostic_et_prise_en_charge.pdf).

Collège de la Haute Autorité de Santé. (2012). Place des médicaments du traitement symptomatique de la maladie d'Alzheimer. [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-03/questions\\_alzheimer\\_fiche\\_bum\\_mars\\_2012.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-03/questions_alzheimer_fiche_bum_mars_2012.pdf).

Coronel, R., Bernabeu-Zornoza, A., Palmer, C., Muñoz-Moreno, M., Zambrano, A., Cano, E., & Liste, I. (2018). Role of Amyloid Precursor Protein (APP) and Its Derivatives in the Biology and Cell Fate Specification of Neural Stem Cells. *Molecular Neurobiology*, 55(9), 7107–7117. <https://doi.org/10.1007/s12035-018-0914-2>.

Cummings B.J., Satou T., Head E., Milgram N.W., Cole G.M., Savage M.J., Podlisny M.B., Selkoe D.J., Siman R., Greenberg B.D., C. C. W. (1996). Diffuse plaques contain C-terminal A beta 42 and not A beta 40: evidence from cats and dogs. *Neurobiol. Aging.*, 17, 653–659.

De Kerviller, E., & Leroy-Willig, A. (2001). 1-Interprétation du signal et du contraste en IRM. *IRM Pratique - Journées Françaises de Radiologie*, 3–13.

Descoteaux, M. (2008). High Angular Resolution Diffusion MRI: from Local Estimation to Segmentation and Tractography. Université de Nice-Sophia Antipolis.

Dixit, R., Ross, J. L., Goldman, Y. E., & Holzbaur, E. L. F. (2008). Differential Regulation of Dynein and. *Science*, 319(5866), 1086–1089.

Doré FY. (1990). Search Behaviour of cats (*Felis catus*) in an invisible displacement test: cognition and experience. *Canadian Journal of Psychology*, 44, 359–370.

Doré FY. (1986). Object Permanence in adult cats (*Felis catus*). *Journal of Comparative Psychology*, 100, 340–347.



Dumas C., D. (1989). Cognitive development in kittens (*Felis catus*): a cross-sectional study of object permanence. *Journal of Comparative Psychology*, 103, 191–200.

Duyckaerts C, D. D. (2003). Neuropathology of Alzheimer's disease. Dickson DW (Ed) *Neurodegeneration: The Molecular Pathology of Dementia and Movement Disorders.*, ISN Neurop, 47–65.

Duyckaerts, C. et al. (1999). Maladie d'Alzheimer : les lésions et leur progression. *Rev Neurol (Paris)*, 155(155), 17–27.

Duyckaerts, C. et al. (1997). Modeling the relation between neurofibrillary tangles and intellectual status', *Neurobiology of Aging*. 18(3), 267–273.

Eehalt, R., Keller, P., Haass, C., Thiele, C., & Simons, K. (2003). Amyloidogenic processing of the Alzheimer  $\beta$ -amyloid precursor protein depends on lipid rafts. *Journal of Cell Biology*, 160(1), 113–123. <https://doi.org/10.1083/jcb.200207113>.

Fan, L., Mao, C., Hu, X., Zhang, S., Yang, Z., Hu, Z., Sun, H., Fan, Y., Dong, Y., Yang, J., Shi, C., & Xu, Y. (2020). New Insights Into the Pathogenesis of Alzheimer's Disease. *Frontiers in Neurology*, 10(January), 1–12. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.01312>.

Fischer, F. U., Wolf, D., Scheurich, A., & Fellgiebel, A. (2015). Altered whole-brain white matter networks in preclinical Alzheimer's disease. *NeuroImage: Clinical*, 8, 660–666. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2015.06.007>

Flock, K. L., Smith, J. D., Crary, J. F., & Hefti, M. M. (2020). B-Amyloid and Tau Pathology in the Aging Feline Brain. *Journal of Comparative Neurology*, 528(1), 108–113. <https://doi.org/10.1002/cne.24741>.

Frost, J. L., Le, K. X., Cynis, H., Ekpo, E., Kleinschmidt, M., Palmour, R. M., Ervin, F. R., Snigdha, S., Cotman, C. W., Saido, T. C., Vassar, R. J., George-Hyslop, P. S., Ikezu, T., Schilling, S., Demuth, H. U., & Lemere, C. A. (2013). Pyroglutamate-3 amyloid- $\beta$  deposition in the brains of humans, non-human primates, canines, and

alzheimer disease-like transgenic mouse models. *American Journal of Pathology*, 183(2), 369–381. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2013.05.005>.

FuturaSciences. (n.d.). *Moment Cinétique*.

Garman, R. H. (2011). *Histology of the Central Nervous System. Toxicologic Pathology*. 2011.

Glenner GG, C. (1984). Alzheimer's disease: initial report of the purification and characterization of a novel cerebrovascular amyloid protein. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 120(3), 885–890. [https://doi.org/10.1016/S0006-291X\(84\)80190-4](https://doi.org/10.1016/S0006-291X(84)80190-4).

Glorieux, Q. (2015). *Mécanique quantique. Cours 9 - Expérience de Stern et Gerlach*, Université Pierre et Marie Curie.

Goedert, M., Spillantini, M. G., Cairns, N. J., & Crowther, R. A. (1992). Tau proteins of alzheimer paired helical filaments: Abnormal phosphorylation of all six brain isoforms. *Neuron*, 8(1), 159–168. [https://doi.org/10.1016/0896-6273\(92\)90117-V](https://doi.org/10.1016/0896-6273(92)90117-V).

Gong, N. J., Wong, C. S., Chan, C. C., Leung, L. M., & Chu, Y. C. (2014). Aging in deep gray matter and white matter revealed by diffusional kurtosis imaging. *Neurobiology of Aging*, 35(10), 2203–2216. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2014.03.011>

Gonzalez-Martinez, A. Rosado, B., Penim, P., Suarez, M.L., Santamarina, G., Belenguer, S.G., Villegas, A., Monleon, I. and Sarase, M. (2011). Plasma b-amyloid peptides in canine aging and cognitive dysfunction as a model of Alzheimer's disease. *Experimental Gerontology*, 46(7), 590–596. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.exger.2011.02.013>.

Guilloreau, L. (2006). *Le complexe Cull Amyloïde-bêta lié à la Maladie d'Alzheimer : Etude structurale, thermodynamique et réactivité*. Université Paul Sabatier - Toulouse III.

Gunn-Moore, D., Moffat, K., Christie, L. A., & Head, E. (2007). Cognitive dysfunction and the neurobiology of ageing in cats. *Journal of Small Animal Practice*, 48(10), 546–553. <https://doi.org/10.1111/j.1748-5827.2007.00386.x>.

Gunn-Moore, D., Mc Vee, J., Bradswaw, J., Pearson, G., Head, E., & FJ, G.-M. (2006). Ageing changes in cat brains demonstrated by  $\beta$ -amyloid and AT8-immunoreactive phosphorylated tau deposits. *J. Feline. Med Surg.*, 8, 234–242. <https://doi.org/10.1016/j.jfms.2006.01.003>.

Haass, C., Kaether, C., Thinakaran, G., & Sisodia, S. (2012). Trafficking and proteolytic processing of APP. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 2(5), 1–26. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a006270>.

Hasegawa, D., Yayoshi, N., Fujita, Y., Fujita, M., & Orima, H. (2005). Measurement of interthalamic adhesion thickness as a criteria for brain atrophy in dogs with and without cognitive dysfunction (dementia). *Veterinary Radiology and Ultrasound*, 46(6), 452–457. <https://doi.org/10.1111/j.1740-8261.2005.00083.x>.

Head, E., Moffat, K., Das, P., Sarsoza, F., Poon, W., Landsberg, G., Cotman, C., & Murphy, M. (2005).  $\beta$ -Amyloid deposition and tau phosphorylation in clinically characterized aged cats. *Neurobiol. Aging.*, 26, 749–763. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2004.06.015>.

Head, E. (2010). Neurobiology of the aging dog. *GeroScience, Official Journal of the American Aging Association*, 33, 485–496. <https://doi.org/https://doi.org/10.1007/s11357-010-9183-3>.

Head, E., Milgram, N. W., & Cotman, C. W. (2001). Neurobiological Models of Aging in the Dog and Other Vertebrate Species. *Functional Neurobiology of Aging*, 457–468. <https://doi.org/10.1016/b978-012351830-9/50032-9>.

Hoa, D., A.Micheau, G.Gahide, LeBars, E., & Taourel, P. (2007). L'IRM pas à pas, Chapitre 5 Formation de l'image (NetB). Campus Médical. <https://books.google.fr/books?id=IRAm5TKrX-UC&pg=PA49&lpg=PA49&dq=espace+k+irm&source=bl&ots=Ih->

EiE73vi&sig=ACfU3U1saSVfvaVu\_0ibE4gA2iEz\_Q460A&hl=fr&sa=X&ved=2ahUKEwjpiYbhvpLpAhVM4YUKHQkLB-M4ChDoATAAegQIChAB#v=onepage&q&f=false.

IMAIOS. (n.d.). L'IRM pas à pas : cours interactif sur l'Imagerie par résonance magnétique. Formation En Ligne Pour Les Profesionnels de La Santé.

Inserm. (2019). Maladie d'Alzheimer. <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/alzheimer-maladie>.

Institut français de l'éducation, & Ecole normale supérieure de Lyon. (2019). Les plaques amyloïdes.

IRM, I. V.-. (n.d.). La magnétisme nucléaire. <https://sites.google.com/site/tpeillusionsvisuellesirm/qu-est-ce-que-l-irm/les-principes-de-base/le-magnetisme-nucleaire>

Iwatsubo, T., Odaka, A., Suzuki, N., Mizusawa, H., Nukina, N., & Ihara, Y. (1994). Visualization of A $\beta$ 42(43) and A $\beta$ 40 in senile plaques with end-specific A $\beta$  monoclonals: Evidence that an initially deposited species is A $\beta$ 42(43). *Neuron*, 13(1), 45–53. [https://doi.org/10.1016/0896-6273\(94\)90458-8](https://doi.org/10.1016/0896-6273(94)90458-8).

Janke, C., Beck, M., Stahl, T., Holzer, M., Brauer, K., Bigl, V., & Arendt, T. (1999). Phylogenetic diversity of the expression of the microtubule-associated protein tau: Implications for neurodegenerative disorders. *Molecular Brain Research*, 68(1–2), 119–128. [https://doi.org/10.1016/S0169-328X\(99\)00079-0](https://doi.org/10.1016/S0169-328X(99)00079-0).

Jean, D. C., & Baas, P. W. (2013). It cuts two ways: Microtubule loss during Alzheimer disease. *EMBO Journal*, 32(22), 2900–2902. <https://doi.org/10.1038/emboj.2013.219>.

Kantarci, K. (2014). Fractional anisotropy of the fornix and hippocampal atrophy in Alzheimer's disease. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 6(OCT), 1–4. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2014.00316>

Kastler, B., Vetter, D., Patay, Z., & Germain, P. (2011). Comprendre l'IRM - Manuel d'auto-apprentissage, Chapitre 3 : Les phénomènes de relaxation (7ème édit). Issy-les-moulineaux : Elsevier Masson 389p.

Kastler, B., Vetter, D., Patay, Z., & Germain, P. (2011). Comprendre l'IRM - Manuel d'auto-apprentissage, Chapitre 2 : Le phénomène de résonance magnétique (7ème édit). Issy-les-moulineaux : Elsevier Masson 389p.

Kastler, B., Vetter, D., Patay, Z., & Germain, P. (2011). Comprendre l'IRM - Manuel d'auto-apprentissage, Chapitre 5 : Contraste en T1, T2 et densité protonique. (7ème édit). Issy-les-moulineaux : Elsevier Masson 389p.

Kastler, B., Vetter, D., Patay, Z., & Germain, P. (2011). Comprendre l'IRM - Manuel d'auto-apprentissage, Chapitre 4 : La séquence de base : séquence d'écho de spin. (7ème édit). Issy-les-moulineaux : Elsevier Masson 389p.

Kastler, B., Vetter, D., Patay, Z., & Germain, P. (2011). Comprendre l'IRM - Manuel d'auto-apprentissage, Chapitre 1 : Magnétisme nucléaire (7ème édit). Issy-les-moulineaux : Elsevier Masson 389p.

Kastler, B., Vetter, D., Patay, Z., & Germain, P. (2011). Comprendre l'IRM - Manuel d'auto-apprentissage, Chapitre 16 : La spectrométrie par résonance magnétique. (7ème édit). Issy-les-moulineaux : Elsevier Masson 389p.

Kastler, B., Vetter, D., Patay, Z., & Germain, P. (2011). Comprendre l'IRM - Manuel d'auto-apprentissage, Chapitre 7 : Plan de Fourier et reconstruction de l'image. (7ème édit). Issy-les-moulineaux : Elsevier Masson 389p.

Kastler, B., Vetter, D., Patay, Z., & Germain, P. (2011). Comprendre l'IRM - Manuel d'auto-apprentissage, Chapitre 6 : Codage spatial du signal et mise en place des événements d'une séquence IRM. (7ème édit). Issy-les-moulineaux : Elsevier Masson 389p.

Kastler, B., Vetter, D., Patay, Z., & Germain, P. (2011). Comprendre l'IRM - Manuel d'auto-apprentissage, Chapitre 15 : Imagerie de diffusion, de perfusion et IRM fonctionnelle. (7ème édit). Issy-les-moulineaux : Elsevier Masson 389p.

Kastler, B., Vetter, D., Patay, Z., & Germain, P. (2011). Comprendre l'IRM - Manuel d'auto-apprentissage, Chapitre 9: Imagerie rapide (7ème édit). Issy-les-moulineaux : Elsevier Masson 389p.

Kastler, B., Vetter, D., Patay, Z., & Germain, P. (2018). Comprendre l'IRM.

Kidd, M. (1963). Paired helical filaments in electron microscopy of Alzheimer's Disease. *Nature*, 197(4863), 192–193. <https://doi.org/10.1038/197192b0>.

Klein, E. (2017). Maladie d'Alzheimer et syndrome de dysfonctionnement cognitif canin : etude bibliographique comparative concernant la pathologie et l'imagerie. Ecole Nationale vétérinaire de Toulouse - ENVT.

Klug, J., M. Snyder, J., Darvas, M., M. Imai, D., Church, M., Latimer, C., Keene, C. D., & Ladiges, W. (2020). Aging pet cats develop neuropathology similar to human Alzheimer's disease. *Aging Pathobiology and Therapeutics*, 2(3), 120–125. <https://doi.org/10.31491/apt.2020.09.027>

Knierim, J. J. (2015). The hippocampus. *Current Biology*, 25(23), R1116–R1121. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2015.10.049>.

Kuroki, K., Uchida, K., Kiatipattanasakul, W., Nakamura, S. I., Yamaguchi, R., Nakayama, H., Doi, K., & Tateyama, S. (1997). Immunohistochemical detection of tau protein in various non-human animal brains. *Neuropathology*, 17(3), 174–180. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1789.1997.tb00034.x>.

Landsberg, G. M., Denenberg, S., & Araujo, J. A. (2010). Cognitive dysfunction in cats. A syndrome we used to dismiss as “old age.” *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 12(11), 837–848. <https://doi.org/10.1016/j.jfms.2010.09.004>.

Landsberg, Nichol, & A, A. (2012). Cognitive Dysfunction Syndrome A Disease of Canine and Feline Brain Aging. *Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice*, 42(4), 749–768. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2012.04.003>.

Lee, W., Park, B., & Han, K. (2013). Classification of diffusion tensor images for the early detection of Alzheimer's disease. *Computers in Biology and Medicine*, 43(10), 1313–1320. <https://doi.org/10.1016/j.combiomed.2013.07.004>

Letenneur L, Launer LJ, Andersen K, Dewey Me, O. A. and coll. (2000). Education and the risk for Alzheimer's disease: sex makes a difference. EURODEM pooled analyses. EURODEM Incidence Research Group. *Am J Epidemiol* 2000, 151 : 1064-1071. *Am J Epidemiol*, 151(11), 1064–1071. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a010149>.

Levine, M. S., Adinolfi, A. M., Fisher, R. S., Hull, C. D., Buchwald, N. A., & McAllister, J. P. (1986). Quantitative morphology of medium-sized caudate spiny neurons in aged cats. *Neurobiology of Aging*, 7(4), 277–286. [https://doi.org/10.1016/0197-4580\(86\)90008-4](https://doi.org/10.1016/0197-4580(86)90008-4).

Leroy, K., Yilmaz, Z., & Brion, J. P. (2007). Increased level of active GSK-3 $\beta$  in Alzheimer's disease and accumulation in argyrophilic grains and in neurones at different stages of neurofibrillary degeneration. *Neuropathology and Applied Neurobiology*, 33(1), 43–55. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2990.2006.00795.x>

Lipinski, M. J., Froenicke, L., Baysac, K. C., Billings, N. C., Leutenegger, C. M., Levy, A. M., Longeri, M., Niini, T., Ozpinar, H., Slater, M. R., Pedersen, N. C., & Lyons, L. A. (2008). The ascent of cat breeds: Genetic evaluations of breeds and worldwide random-bred populations. *Genomics*, 91(1), 12–21. <https://doi.org/10.1016/j.ygeno.2007.10.009>.

Liu, Y., Spulber, G., Lehtimäki, K. K., Könönen, M., Hallikainen, I., Gröhn, H., Kivipelto, M., Hallikainen, M., Vanninen, R., & Soininen, H. (2011). Diffusion tensor imaging and Tract-Based Spatial Statistics in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Neurobiology of Aging*, 32(9), 1558–1571. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2009.10.006>

Llorens-Martín, M., Jurado, J., Hernández, F., & Ávila, J. (2014). GSK-3 $\beta$ , a pivotal kinase in Alzheimer disease. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 7(MAY), 1–11. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2014.00046>

Lu. (2004). Pinning down cell signaling, cancer and Alzheimer's disease. *Trends Biochem Sci*, 29, 200–209. <https://doi.org/10.1016/j.tibs.2004.02.002>.

Martenne-Duplan, A. (2019). Imagerie par Résonance Magnétique de diffusion dans l'évaluation du tissu cérébral du chat. ENVV : Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse.

Maurage, C. A., N. S. (2003). Phosphorylated serine 199 of microtubule-associated protein tau is a neuronal epitope abundantly expressed in youth and an early marker of tau pathology. *Acta Neuropathologica Communications*, 105 (2), 89–97.

Mauriès Jean-Pierre. (2020). Neurophysiologie : cellules gliales (névroglie) : vue d'ensemble. [vetopsy.fr](http://vetopsy.fr).

Mayo, C. D., Garcia-Barrera, M. A., Mazerolle, E. L., Ritchie, L. J., Fisk, J. D., & Gawryluk, J. R. (2019). Relationship between DTI metrics and cognitive function in Alzheimer's disease. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 11(JAN). <https://doi.org/10.3389/fnagi.2018.00436>

McGeer, H. Akiyama, S. Itagaki, E. G. M. (1988). Activation of the classical complement pathway in brain tissue of Alzheimer patients. *Neuroscience Letters*, 107(1–3), 341–346. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0304-3940\(89\)90843-4](https://doi.org/10.1016/0304-3940(89)90843-4).

Michelle E King 1 , Ho-Man Kan, Peter W Baas, Alev Erisir, Charles G Glabe, G. S. B. (2006). Tau-dependent microtubule disassembly initiated by prefibrillar beta-amyloid. *J Cell Bio*, 175(4), 541–546. <https://doi.org/10.1083/jcb.200605187>.

Moffat, K., & Landsberg, G. M. (2003). An investigation of the prevalence of clinical signs of cognitive dysfunction syndrome (CDS) in cats. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 39, 512 (abstract).



Morris, J. C. (2005). Early-stage and preclinical Alzheimer disease. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, 19(3), 163–165. <https://doi.org/10.1097/01.wad.0000184005.22611.cc>.

Motter MPH C. Vigo-Pelfrey PhD D. Kholodenko MS R. Barbour BS K. Johnson-Wood BA D. Galasko MD L. Chang MD B. Miller MD C. Clark MD R. Green MD D. Olson MD P. Southwick PhD R. Wolfert PhD B. Munroe PhD I. Lieberburg MD, P. P. S. P. D. D. S. P. (1995). Reduction of  $\beta$ -amyloid peptide42 in the cerebrospinal fluid of patients with Alzheimer's disease. *Annals of Neurology*. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/ana.410380413>.

Nakamura, Nakayama, Kiatipattanasakul, Uetsuka, Uchida, & Goto. (1996). Senile plaques in very aged cats. *Acta Neuropathol*, 91, 437–439.

Nakayama, Uchida, Shouda, Uetsuka, Sasaki, & Goto. (1993). Systemic ceroid-lipofuscinosis in a Japanese domestic cat. *J. Vet. Med. Sci*, 55, 829–831. <https://doi.org/10.1292/jvms.55.829>.

Nataf, S. *Histologie du système nerveux central*. Université de Lyon. <http://histoblog.viabloga.com/texts/le-systeme-nerveux-central>

Neve, R. L., Harris, P., Kosik, K. S., Kurnit, D. M., & Donlon, T. A. (1986). Identification of cDNA clones for the human microtubule-associated protein tau and chromosomal localization of the genes for tau and microtubule-associated protein 2. *Molecular Brain Research*, 1(3), 271–280. [https://doi.org/10.1016/0169-328X\(86\)90033-1](https://doi.org/10.1016/0169-328X(86)90033-1).

Otvos, L., Feiner, L., Lang, E., Szendrei, G. I., Goedert, M., & Lee, V. M. (1994). Monoclonal antibody PHF-1 recognizes tau protein phosphorylated at serine residues 396 and 404. *Journal of Neuroscience Research*, 39(6), 669–673. <https://doi.org/10.1002/jnr.490390607>.

Owono-N'Guema, F. (1964). *Le modèle des couches du noyau*. Université de Lille.

Özsoy, Ş. Y., & Haziroğlu, R. (2010). Age-related changes in cat brains as demonstrated by histological and immuno-histochemical techniques. *Revue de Medecine Veterinaire*, 161(12), 540–548.

Perry RJ, Watson P, H. J. (2000). The nature and staging of attention dysfunction in early (minimal and mild) Alzheimer's disease: relationship to episodic and semantic memory impairment. *Neuropsychologia*, 38, 252–271. [https://doi.org/10.1016/s0028-3932\(99\)00079-2](https://doi.org/10.1016/s0028-3932(99)00079-2).

Pidoux, B. (2011). *Cours de physiologie : Noyaux Gris Centraux*.

Poncelet, L., Ando, K., Vergara, C., Mansour, S., Suain, V., Yilmaz, Z., Reygel, A., Gilissen, E., Brion, J. P., & Leroy, K. (2019). A 4R tauopathy develops without amyloid deposits in aged cat brains. *Neurobiology of Aging*, 81, 200–212. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2019.05.024>

Porzig, R., Singer, D., & Hoffmann, R. (2007). Epitope mapping of mAbs AT8 and Tau5 directed against hyperphosphorylated regions of the human tau protein. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 358(2), 644–649. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2007.04.187>.

Probst, A., Langui, D., Ipsen, S., Robakis, N., & Ulrich, J. (1991). Deposition of  $\beta$ /A4 protein along neuronal plasma membranes in diffuse senile plaques. *Acta Neuropathologica*, 83(1), 21–29. <https://doi.org/10.1007/BF00294426>.

Probst, A., Langui, D., & Ulrich, J. (1991). Alzheimer's Disease: A Description of the Structural Lesions. *Brain Pathology*, 1(4), 229–239. <https://doi.org/10.1111/j.1750-3639.1991.tb00666.x>.

Qiao, S., Qin, M., & Wang, H. (2016). Analysis of knee infrared image based on sample entropy algorithm. *Proceedings - 8th International Conference on Intelligent Networks and Intelligent Systems, ICINIS 2015*, 1–4. <https://doi.org/10.1109/ICINIS.2015.10>.

Regan, P., Whitcomb, D. J., & Cho, K. (2017). Physiological and pathophysiological implications of synaptic tau. *Neuroscientist*, 23(2), 137–151. <https://doi.org/10.1177/1073858416633439>.

Rellou, Vlemmas, Lekkas, & Papaioannou. (2005). Immunohistochemical investigation of amyloid beta-protein (A $\beta$ ) in the brain of aged cats. *Histol. Histopathol*, 20, 725–731. <https://doi.org/10.14670/HH-20.725>.

Rik Ossenkoppele, Willemijn J Jansen, Gil D Rabinovici, Dirk L Knol, Wiesje M van der Flier, Bart N M van Berckel, Philip Scheltens, Pieter Jelle Visser, Amyloid PET Study Group; Sander C J Verfaillie, Marissa D Zwan, Sofie M Adriaanse, Adriaan A Lammerts, D. J. B. (2015). Prevalence of amyloid PET positivity in dementia syndromes: a meta-analysis. *Jama Neurology*, 313(19), 1939–1949. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.4669>.

Ruehl, W. W., Bruyette, D. S., DePaoli, A., Cotman, C. W., Head, E., Milgram, N. W., & Cummings, B. J. (1995). Canine cognitive dysfunction as a model for human age-related cognitive decline, dementia and Alzheimer's disease: Clinical presentation, cognitive testing, pathology and response to 1-deprenyl therapy. *Progress in Brain Research*, 106(C), 217–225. [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(08\)61218-2](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(08)61218-2).

Ruehl, W. W., Bruyette, D. S., DePaoli, A., Cotman, C. W., Head, E., Milgram, N. W., & Cummings, B. J. (1995). Canine cognitive dysfunction as a model for human age-related cognitive decline, dementia and Alzheimer's disease: Clinical presentation, cognitive testing, pathology and response to 1-deprenyl therapy. *Progress in Brain Research*, 106(C), 217–225. [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(08\)61218-2](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(08)61218-2).

Salvin, H. E., McGreevy, P. D., Sachdev, P. S., & Valenzuela, M. J. (2010). Under diagnosis of canine cognitive dysfunction: A cross-sectional survey of older companion dogs. *Veterinary Journal*, 184(3), 277–281. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2009.11.007>.

Schellenberg, G. D. (1995). Genetic dissection of Alzheimer disease, a heterogeneous disorder. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the*

United States of America, 92(19), 8552–8559. <https://doi.org/10.1073/pnas.92.19.8552>.

Serizawa, S., Chambers, J. K., & Une, Y. (2012). Beta Amyloid Deposition and Neurofibrillary Tangles Spontaneously Occur in the Brains of Captive Cheetahs (*Acinonyx jubatus*). *Veterinary Pathology*, 49(2), 304–312. <https://doi.org/10.1177/0300985811410719>.

Serrano-Pozo, A., Frosch, M. P., Masliah, E., & Hyman, B. T. (2011). Neuropathological alterations in Alzheimer disease. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 1(1). <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a006189>.

Sherwood, C. C., Stimpson, C. D., Raghanti, M. A., Wildman, D. E., Uddin, M., Grossman, L. I., ... Hof, P. R. (2006). Evolution of increased glia-neuron ratios in the human frontal cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 103(37), 13606–13611. <https://doi.org/10.1073/pnas.0605843103>

Sisodia, S. S., & St George-Hyslop, P. H. (2002).  $\gamma$ -Secretase, notch, A $\beta$  and alzheimer's disease: Where do the presenilins fit in? *Nature Reviews Neuroscience*, 3(4), 281–290. <https://doi.org/10.1038/nrn785>.

Sivera, R. (2019). Modeling and measuring the brain morphological evolution using structural MRI in the context of neurodegenerative diseases. COMUE Université Côte d'Azur.

Smith, S. M., Jenkinson, M., Johansen-Berg, H., Rueckert, D., Nichols, T. E., Mackay, C. E., Watkins, K. E., Ciccarelli, O., Cader, M. Z., Matthews, P. M., & Behrens, T. E. J. (2006). Tract-based spatial statistics: Voxelwise analysis of multi-subject diffusion data. *NeuroImage*, 31(4), 1487–1505. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.02.024>

Sperling, R. A., Aisen, P. S., Beckett, L. A., Bennett, D. A., Craft, S., Fagan, A. M., Iwatsubo, T., Jack, C. R., Kaye, J., Montine, T. J., Park, D. C., Reiman, E. M., Rowe, C. C., Siemers, E., Stern, Y., Yaffe, K., Carrillo, M. C., Thies, B., Morrison-Bogorad, M., ... Phelps, C. H. (2011). Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's

disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's and Dementia*, 7(3), 280–292. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.003>.

Subhojit Roy, Bin Zhang, Virginia M-Y Lee, J. Q. T. (2005). Axonal transport defects: a common theme in neurodegenerative diseases. *Acta Neuropathol.* <https://doi.org/10.1007/s00401-004-0952-x>.

Tabatabaei-Jafari, H., Shaw, M. E., & Cherbuin, N. (2015). Cerebral atrophy in mild cognitive impairment: A systematic review with meta-analysis. *Alzheimer's and Dementia: Diagnosis, Assessment and Disease Monitoring*, 1(4), 487–504. <https://doi.org/10.1016/j.dadm.2015.11.002>.

Tabatabaei-Jafari, H., Shaw, M. E., Walsh, E., & Cherbuin, N. (2019). Regional brain atrophy predicts time to conversion to Alzheimer's disease, dependent on baseline volume. *Neurobiology of Aging*, 83, 86–94. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2019.08.033>.

Thal, D. R., Rüb, U., Orantes, M., & Braak, H. (2002). Thal et al., 2002-Phases of A $\beta$ -deposition in the human brain and its relevance for the development of AD.

Toepper, M. (2017). Dissociating normal aging from Alzheimer's disease: A view from cognitive neuroscience. *Journal of Alzheimer's Disease*, 57(2), 331–352. <https://doi.org/10.3233/JAD-161099>

Tranchant, C. (1999). Protéine Tau et maladies neurologiques. *Médecine/Sciences*, 13, 989–997.

Tulving. (2001). Episodic memory and common sense: how far apart? *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 356, 1505–1515. <https://doi.org/10.1098/rstb.2001.0937>.

Tzourio C, Dufouil C, Ducimetire P, A. A. (1999). Cognitive decline in individuals with high blood pressure: a longitudinal study in the elderly. EVA Study Group. *Epidemiology of Vascular Aging. Neurology*, 53, 1948–1952. <https://doi.org/10.1212/wnl.53.9.1948>.

Umber, J. (2015). Spectroscopie de résonance magnétique nucléaire.

Université Paris Sud. (2016). Cours sur l'IRM. <http://hebergement.u-psud.fr/l3papp/wp-content/uploads/2016/01/MC.pdf>.

Van Oystaeyen, B. (2018). Imagerie par résonance magnétique (IRM) - Chapitre IV : Codage spatial (x,y,z).

Vasilevko, V., & Head, E. (2009). Immunotherapy in a Natural Model of Alzheimer's Pathogenesis: The Aging Beagle. *CNS & Neurological Disorders - Drug Targets*, 8(2), 98–113. <https://doi.org/10.2174/187152709787847333>.

Willemijn J. Jansen, MSc, Rik Ossenkoppele, PhD, Dirk L. Knol, PhD, Betty M. Tijms, PhD, Philip Scheltens, MD, PhD, Frans R. J. Verhey, MD, PhD, Pieter Jelle Visser, MD, PhD, and A. B. S. G. (2015). Prevalence of cerebral amyloid pathology in persons without dementia: a meta-analysis. *Jama Neurology*, 313(19), 1924–1938. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.4668>.

Wischik, C. M., Novak, M., Edwards, P. C., Klug, A., Tichelaar, W., & Crowther, R. A. (1988). Kf a ... S. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 85(July), 4884–4888.

Wischik, C. M., Novak, M., Thogersen, H. C., Edwards, P. C., Runswick, M. J., Jakes, R., Walker, J. E., Milstein, C., Roth, M., & Klug, A. (1988). Isolation of a fragment of tau derived from the core of the paired helical filament of Alzheimer disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 85(12), 4506–4510. <https://doi.org/10.1073/pnas.85.12.4506>.

Wolozin, B. (2004). Cholesterol and the Biology of Alzheimer's Disease. *Neuron*, 41(1), 7–10. [https://doi.org/10.1016/S0896-6273\(03\)00840-7](https://doi.org/10.1016/S0896-6273(03)00840-7).

Xue Hua, Alex D. Leow, Neelroop Parikshak, Suh Lee, Ming-Chang Chiang, Arthur W. Toga, Clifford R. Jack Jr, Michael W. Weiner, Paul M. Thompson, T. A. D. N. I. (2008). No Tensor-based morphometry as a neuroimaging biomarker for Alzheimer's

disease: An MRI study of 676 AD, MCI, and normal subjects. *NeuroImage*, 43(3), 458–469.

Young, Barbara, Lowe, James S., Stevens, Alan et Heath, J. W. (2010). *Tissu nerveux et Système nerveux central*. (D. Boeck (ed.); Atlas d'hi).

Youssef, S. A., Capucchio, M. T., Rofina, J. E., Chambers, J. K., Uchida, K., Nakayama, H., & Head, E. (2016). Pathology of the Aging Brain in Domestic and Laboratory Animals, and Animal Models of Human Neurodegenerative Diseases. *Veterinary Pathology*, 53(2), 327–348. <https://doi.org/10.1177/0300985815623997>.

Yu, C. H., Song, G. S., Yhee, J. Y. K., J.H., Im, K. S., Nho, W. G., Lee, J. H., & Sur, J. H. (2011). Histopathological and immunohistochemical comparison of the brain of human patients with Alzheimer's disease and the brain of aged dogs with cognitive dysfunction. *J. Comp. Path.* 145: 45-58 ; *Journal of Comparative Pathology*, 145(1), 45–58. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jcpa.2010.11.004>.

Zachary, J. F. (2012). *Pathologic basis of veterinary disease*. (S. L. : E. Mosby. (ed.); 5th editio).

Zadik-Weiss, L., Ritter, S., Hermush, V., Asher, N., Avital, A., & Or, R. (2020). Feline cognitive dysfunction as a model for Alzheimer's disease in the research of CBD as a potential treatment—a narrative review. *Journal of Cannabis Research*, 2(1), 0–5. <https://doi.org/10.1186/s42238-020-00054-w>

Zhang, C., Hua, T., Zhu, Z., & Luo, X. (2006). Age-related changes of structures in cerebellar cortex of cat. *Journal of Biosciences*, 31(1), 55–60. <https://doi.org/10.1007/BF02705235>.

Zhenzhen, Y. (2017). *Etude de la morphologie et de la distribution des neurones dans le cerveau de macaque par microscopie optique*. Université Pierre et Marie Curie - Paris VI.

Zhu, Q. Y., Bi, S. W., Yao, X. T., Ni, Z. Y., Li, Y., Chen, B. Y., Fan, G. G., & Shang, X. L. (2015). Disruption of thalamic connectivity in Alzheimer's disease: a diffusion

tensor imaging study. *Metabolic Brain Disease*, 30(5), 1295–1308. <https://doi.org/10.1007/s11011-015-9708-7>



## Annexes

### Annexe 1 : démonstration de la fréquence de Larmor.

L'énergie d'une onde électromagnétique est reliée à sa fréquence selon la formule :  $E' = hv$ . Il est donc nécessaire d'avoir  $E' = \Delta E = (E_2 - E_1)$ . Le noyau d'hydrogène, un unique proton ( donc de spin  $\frac{1}{2}$  ) ne peut exister que sous 2 niveaux d'énergie dans un champs magnétique :

- $E_1 = -\gamma h B_0 / 4\pi$
- $E_2 = \gamma h B_0 / 4\pi$

Ainsi  $\Delta E = \gamma h B_0 / 2\pi$

Or nous voulons  $E' = \Delta E \Leftrightarrow hv = \gamma h B_0 / 2\pi \Leftrightarrow v = \gamma B_0 / 2\pi \Leftrightarrow v = \omega_0$ .

### Annexe 2 : Notion de temps d'écho (TE) et phénomène d'écho de spin

Notion de temps d'écho (TE) : temps durant lequel on laisse décroître le signal en T2 avant de la mesurer.

Nous avons vu précédemment que la vitesse de précession des protons dépend du champs  $B_0$  ( $\omega = \gamma B_0$ ). Une inhomogénéité de champ induit donc des vitesses de précession différentes selon les protons ( certains seront plus rapides, d'autre plus lents).

Prenons pour exemple 2 protons : A et B ( $\omega_A > \omega_B$ )

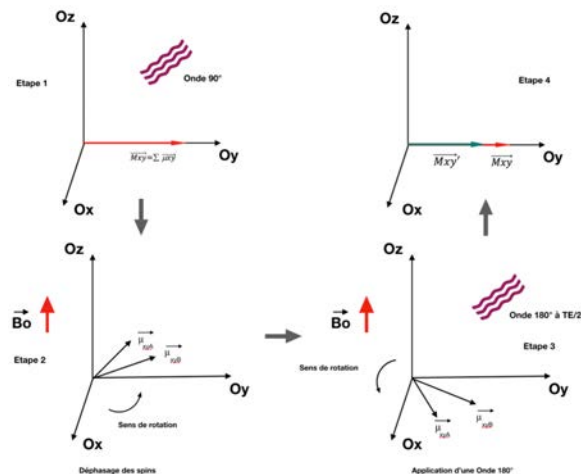


Figure A : Illustration du phénomène d'écho de spin

Le vecteur  $\vec{x}_y A$  est devant le vecteur  $\vec{x}_y B$  car la vitesse de précession de A est supérieure à celle de B. L'application d'une onde RF  $180^\circ$  provoque une rotation à  $180^\circ$  des vecteurs  $\vec{x}_y$ . De fait,  $\vec{x}_y A$  se retrouve derrière  $\vec{x}_y B$ , sans que le sens ni les vitesses de précession ne changent.

Ainsi, à  $t=2TE/2=TE$ , les vecteurs  $\vec{x}_y$  sont à nouveau en phase (et forme  $\vec{M}_{x'y'}$ ), nous donnant ainsi accès au « T2 vrai » (Figure B). En réalité, le vecteur  $\vec{M}_{x'y'}$  issue du re-phasage des spins après l'impulsion de  $180^\circ$  est inférieur à  $\vec{M}_{x'y}$ . Cela s'explique par les champs magnétiques locaux à l'échelle moléculaire (à l'origine du T2 vrai).

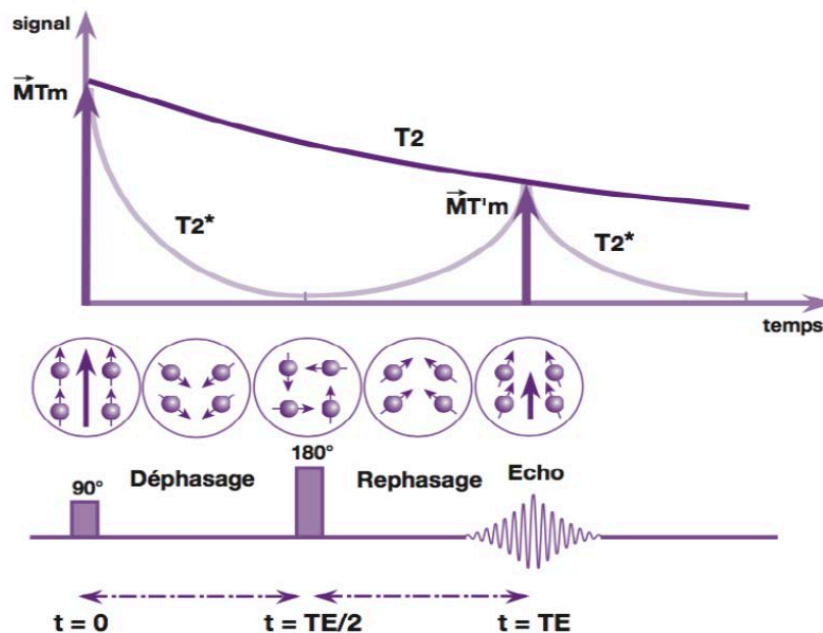


Figure B : Mesure du « T2 vrai »

### Annexe 3 : Densité de protons du LCR

A la suite de notre réflexion sur la différence de densité de protons entre la SB et la SG, nous pourrions nous demander pourquoi la densité de protons du LCR n'est pas exprimé. (ce dernier étant un milieu aqueux, sa densité protonique est élevée).

Cela s'explique par le fait que le LCR possède un temps T1 extrêmement long. Si un TR de 2 secondes permet à la différence de densité de protons entre la SB et la SG de s'exprimer, ce n'est pas le cas pour le LCR. Il faudrait donc un TR supérieur à 4 secondes pour mettre en évidence cette différence de densité et avoir un LCR qui apparaît blanc, permettant ainsi de parler de densité protonique « vraie » (Figure C).

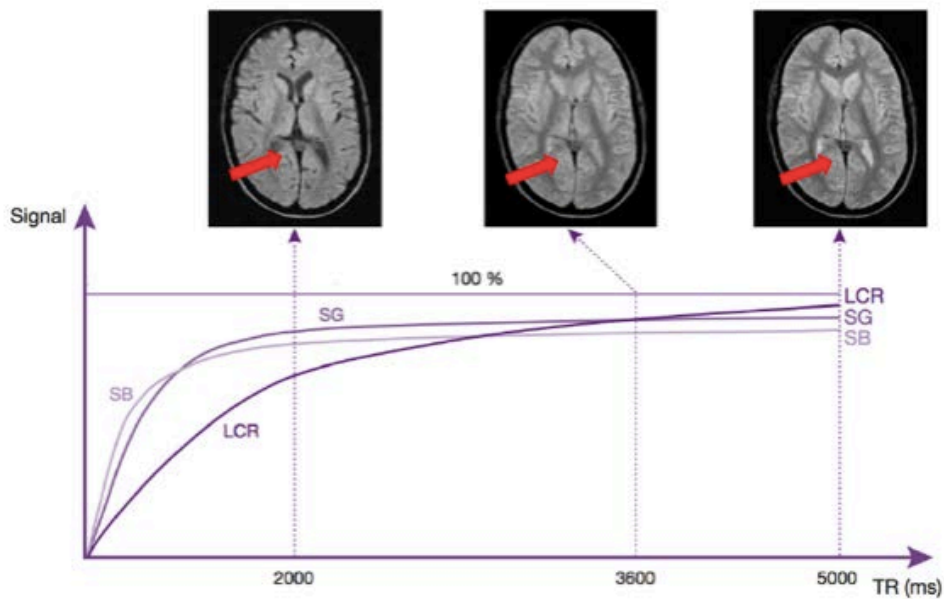


Figure C : Influence du TR sur le temps de repousse  
(Kastler et al., 2011)

#### Annexe 4 : Création du gradient GZ

Le montage comporte 2 bobines. Chacune d'elle est traversée par un courant qui sont en sens inverse l'un par rapport à l'autre. Cela crée des champs magnétiques opposés qui s'additionnent et se retranchent au champ magnétique  $\vec{B}_0$  (Figure D).

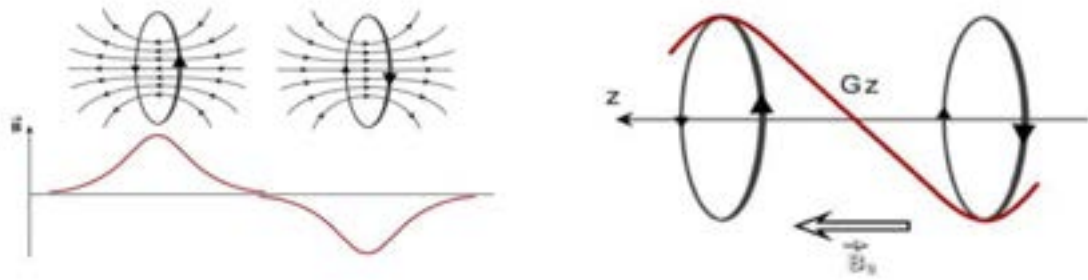
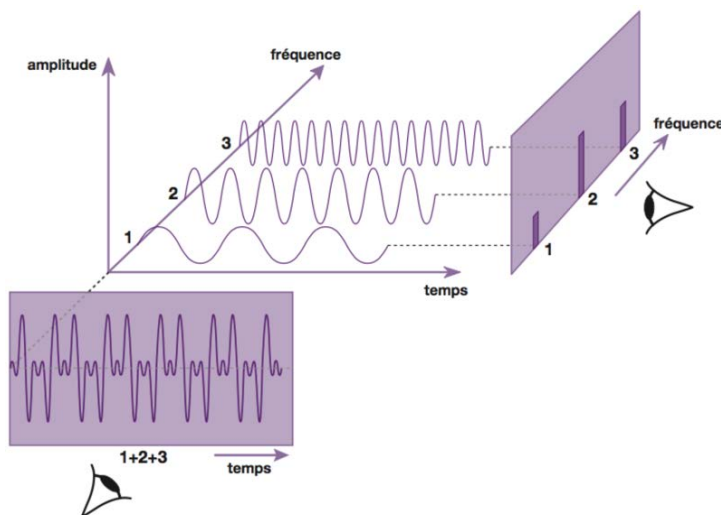


Figure D : Création de Gz

### Annexe 5 : La transformée de Fournier

Lorsque l'on parle d'IRM, la transformée est un outil mathématiques permettant la décomposition d'un signal complexe en signaux périodique sinusoïdaux, afin d'analyser le contenu fréquentiel du signal considéré.

Par exemple, le signal observé en bas à gauche de la figure E est le signal reçu depuis une structure anatomique. La transformée de Fourier permet sa décomposition en 3 signaux sinusoïdaux. A chacun de ces signaux sont associés



une fréquence et une amplitude, représentées par les barres à gauche de la figure E. Pour simplifier, nous avons ici 3 barres pour 3 fréquences différentes, mais si nous avons 100 ou 200 barres, il serait possible de relier les différentes fréquences en une courbe continue, que serait alors la manière de représentation de la transformée de Fourier (Figure F).

Figure E : Décomposition d'un signal en signaux sinusoïdaux de fréquences différentes

(Kastler et al., 2011)

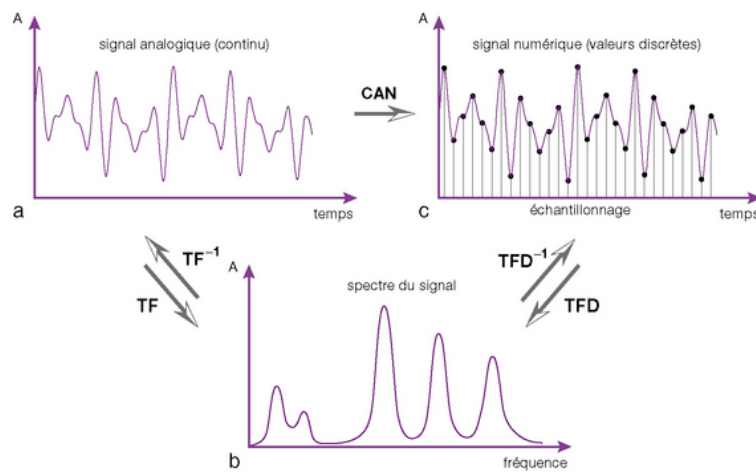


Figure F : Transformée de Fourier numérique et formation d'une courbe continue (Kastler et al., 2011)

Ici, le passage de (a) à (b) est permis par la transformée de Fourier.

La figure (c) représente l'effet de l'intervention d'un convertisseur analogique-numérique (CAN). En effet, l'IRM étant une technologie numérique, il faut convertir le signal reçu en un signal numérique.

Pour ce faire, le signal est échantillonné, échantillons auxquels on affecte un nombre entier binaire. Attention, la fréquence d'échantillonnage est importante car si cette dernière est trop faible on obtient un signal numérisé trop éloigné du signal d'origine.

Mathématiquement, nous noterons, par soucis de simplicité et afin de clarifier les explications dans la partie suivante, l'équation associée à la courbe de la TF de la façon suivante :  $F(\omega) = \int J \cdot dt$

En résumé, la TF permet d'extraire d'un signal donné en fonction d'une variable connue (temps, distance...) les composantes en fonction de la variable inverse ( $t^{-1}$ ,  $d^{-1}$  ...).

#### Annexe 6 : Séquence EPI-SE

La réalisation d'un IRM se caractérise par une succession d'évènements (ou séquences) comme par exemple la séquence d'écho de spin (Figure G).

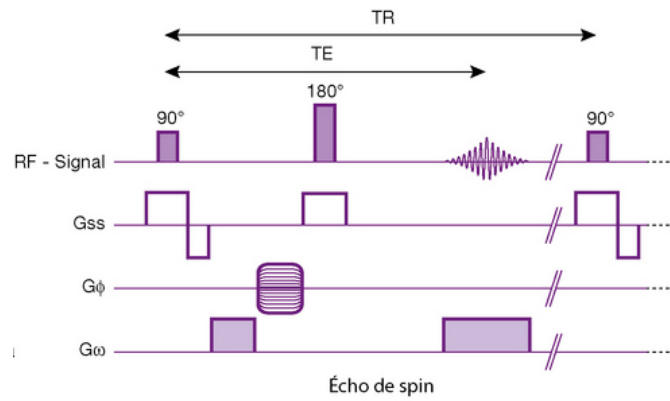


Figure G : Séquence d'évènements lors d'acquisition dites en écho de spin (Kastler et al., 2011)

L'EPI-SE (Echo Planar Imaging-Spin Echo) est un autre type de séquence d'IRM présentant l'avantage de permettre une acquisition d'image très rapide.

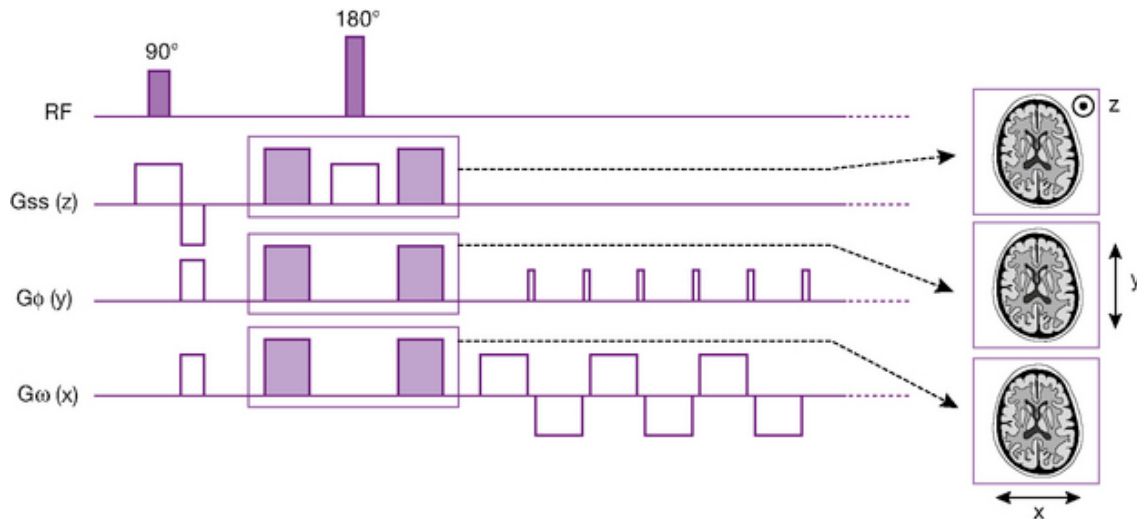


Figure H : Séquence d'évènements lors d'acquisition d'une image de diffusion (Kastler et al., 2011)

### Annexe 7 : Acquisition d'une image de diffusion

En pratique, afin d'obtenir une coupe pondérée en diffusion, ce sont 3 séquences EPI qui sont réalisées : une avec un gradient de diffusion dans l'axe de coupe z, la deuxième avec un gradient dans l'axe du codage de phase et la dernière avec un gradient dans l'axe du codage de fréquence.

Nous obtenons trois images (1/2/3). A partir de ces dernières, il est possible d'en obtenir une quatrième en faisant une moyenne de signal pour chaque pixel des

clichés 1,2 et 3. Ainsi, une zone sera en hyper-signal si elle l'est sur les trois images correspondant aux trois directions.

Pour résumer, la quatrième image, appelée « image de diffusion », présente un hyper-signal dans les endroits où une diminution de diffusion est observée dans les 3 directions de l'espace.

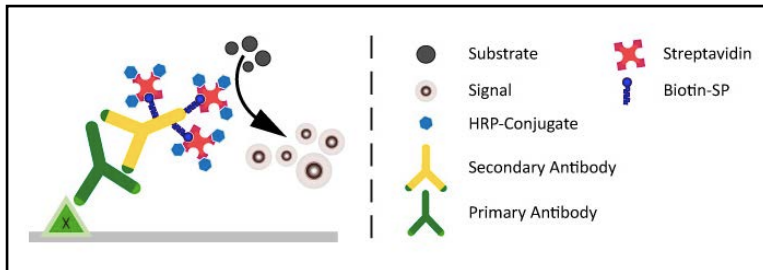
#### Annexe 8 : Principe de l'Immunohistochimie :

L'immunohistochimie est une technique particulière qui, pour mettre en évidence une molécule d'intérêt dans un tissu donné, utilise un anticorps spécifique dirigé contre elle. Pour l'observation au microscope de ce couple dit « anticorps-antigène », il faut le rendre visible. Pour cela, il existe plusieurs méthodes : on parle de méthode directe ou indirecte. La méthode directe consiste à appliquer à cet anticorps spécifique un marqueur coloré ou fluorescent mais cela est peu sensible et l'amplitude du signal est faible. C'est plutôt la méthode indirecte qui est donc utilisée. Elle consiste en l'utilisation d'un deuxième anticorps qui a pour rôle de détecter le couple « anticorps-antigène » par l'immunoglobuline G du premier anticorps. Pour ce fait, il existe dans le commerce de nombreux anticorps secondaires qui correspondent simplement à une autre espèce que l'espèce étudiée. Ainsi, nous avons un anticorps secondaire lié à un anticorps primaire relié lui-même à l'antigène d'intérêt.

Cet anticorps secondaire est marqué soit directement par un colorant ou une fluorescence soit il est conjugué avec une protéine de liaison qui permettra d'avoir une plus grande amplification du signal émit. il peut ainsi être « biotinylé » c'est à dire conjugué à la biotine, vitamine H (ou B8), qui a une très haute affinité de fixation sur des composés connus comme la streptavidine. Effectivement, la liaison non covalente de la biotine à la streptavidine est l'une des plus fortes interactions connues dans la nature et ceci permet donc une amplification maximal du signal recherché. De plus, le complexe streptavidine-biotine est connu pour avoir une grande résistance aux solvants organiques, détergents, températures et pH extrêmes ce qui est important lors de la réalisation de coupes en histologie. Enfin, dans la plupart des cas, cette streptavidine est liée à une peroxydase HRP (peroxydase de raifort) qui est une oxydoréductase qui catalyse une réaction

permettant de rendre un substrat incolore en substrat coloré qu'on appelle un chromogène. Le DAB (3,3'-Diaminobenzidine) est le chromogène le plus utilisé avec l'HRP.

La cascade du signal ainsi obtenu par immunohistochimie est résumée dans la figure ci-contre (Figure I).



Cette technique permet donc une quantification et une qualification d'une molécule d'intérêt dans un tissu exploré.

Figure I : Schéma du complexe de la méthode d'immunohistochimie

#### Annexe 9 : Etapes de conservation des encéphales de chat



**Etape 1**

Dépeçage des têtes et limage des muscles



**Etape 2**

Perçage de la boîte crânienne



**Etape 3**

Extraction délicate des fragments osseux



**Etape 4**

Extraction du cerveau avant de le remettre dans le formol





**NOM/Prénom 1 :** ESCUDIER-DONNADIEU Marie

**NOM/Prénom 2 :** LIMOZIN Adrien

**TITRE :** Le chat âgé comme modèle translationnel de maladies neuro-dégénératives chez l'Homme, approches histologiques et par IRM.

**RÉSUMÉ :**

Avec une population de plus en plus vieillissante, l'incidence de maladies neuro-dégénératives telle que la maladie d'Alzheimer a augmenté. Grâce au progrès de la médecine vétérinaire, l'apparition d'un syndrome comparable à la maladie d'Alzheimer chez le chat âgé avec des symptômes frustrés et peu spécifiques, montre un intérêt de l'utilisation de cette espèce comme modèle translationnel.

Des images IRM pondérées en T1, en T2 et en DTI obtenues sur 14 chats en bonne santé et des analyses histologiques de coupes d'un encéphale ont été réalisées.

Les coupes histologiques, ainsi que la comparaison des volumes, de l'intensité du signal, de la fraction d'anisotropie ont révélé des anomalies pour plusieurs structures d'intérêts. Une dernière partie évoque les perspectives et les limites de nos résultats.

**MOT-CLÉS :** Maladie D'alzheimer, IRM, Immuno-histochimie, Chat, encéphale

**TITLE :** The elderly cat as a translational model of humans' neuro-degenerative diseases, histological and MRI approaches.

**ABSTRACT :**

With an increasingly aging population, the incidence of neurodegenerative diseases such as Alzheimer's disease has increased. With the advancement of veterinary medicine, the appearance of a syndrome comparable to Alzheimer's disease in the elderly cat with rough and unspecific symptoms, shows an interest in using this species as a translational model.

T1-, T2-, DTI-weighted MRI images, histological analyses of brain's cross-sections obtained from 14 healthy cats were performed.

Histological sections, as well as comparison of volumes, signal intensity, anisotropy fraction revealed abnormalities for several cerebral structures of interest. A final section discusses the perspectives and limitations of this results.

**KEYWORDS :** Alzheimer disease, MRI, immunohistochemistry, cat, Encephalus